

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-033427

(43)Date of publication of application : 07.02.1997

(51)Int.Cl.

G01N 21/27
G01N 21/21

(21)Application number : 07-276801

(71)Applicant : TOTO LTD

(22)Date of filing : 28.09.1995

(72)Inventor : UCHIYAMA KENICHI
OSADA TAIJI

(30)Priority

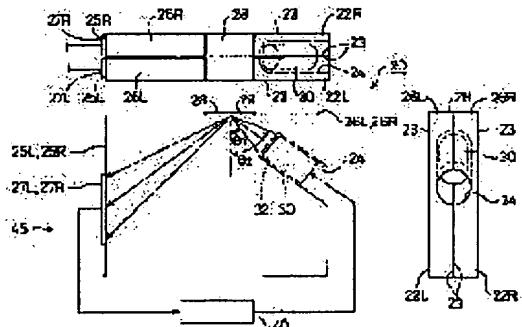
Priority number : 06334106 Priority date : 16.12.1994 Priority country : JP
07141208 15.05.1995 JP

(54) BIOSENSOR AND CONCENTRATION MEASURING DEVICE THEREWITH

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To improve ease of handling of a biosensor wherein an optical system is adopted to form evanescent wave joint and to reduce the cost thereof.

SOLUTION: A biosensor 20 is provided with acryl boards 22R and 22L jointed with each other, and a facing board main surface 23 is formed of total reflecting face through vapor-deposition of chromium thin film. An Au thin film 28 is applied to upper end faces 26R and 26L to form an optical reflecting face 29, and a light source unit 30 is built in and fixed in a recessed part 24 for housing a light source unit in a manner that a focus point is set on the face 29. In addition, CCD image sensing elements 27R and 27L are fixed on outgoing-side end faces 25R and 25L. Therefore, a light emitting from the unit 30 is reflected totally on the facing surface 23 and arrives at the face 29 between the faces 23 as a transmitting route, and it is reflected on the face 29, then it is received by the elements 27R and 27L through a transmitting route between the faces 23.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

14.03.2002

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 19.10.2004

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-33427

(43)公開日 平成9年(1997)2月7日

(51)Int.Cl.
G 0 1 N 21/27
21/21

識別記号 基内整理番号

P I
G 0 1 N 21/27
21/21

技術表示箇所
C
Z

審査請求 未請求 請求項の数II FD (全25頁)

(21)出願番号 特願平7-276301
(22)出願日 平成7年(1995)9月28日
(31)優先権主張番号 特願平6-334108
(32)優先日 平6(1994)12月16日
(33)優先権主張国 日本(JP)
(31)優先権主張番号 特願平7-141203
(32)優先日 平7(1995)5月15日
(33)優先権主張国 日本(JP)

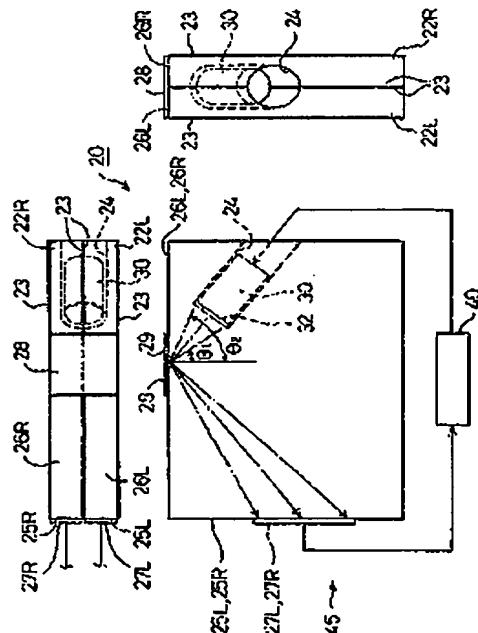
(71)出願人 000010087
東海機器株式会社
福岡県北九州市小倉北区中島2丁目1番1号
(72)発明者 内山 素一
福岡県北九州市小倉北区中島2丁目1番1号 東海機器株式会社内
(72)発明者 長田 泰二
福岡県北九州市小倉北区中島2丁目1番1号 東海機器株式会社内
(74)代理人 弁理士 五十嵐 孝雄 (外3名)

(54)【発明の名称】 バイオセンサとこれを用いた濃度測定装置

(57)【要約】

【課題】 エバネッセント波結合を形成する光学系を用いたバイオセンサの使い勝手の向上とコスト低下の両立を図る。

【解決手段】 バイオセンサ20は、アクリル基板22R, 22Lを接合して構え、対向する基板正面23はクロム薄膜の蒸着により全反射面とされている。上端面26R, 26Lにはアルミニウム薄膜28を設けて光反射面29が形成され、この光反射面29に焦点が結ばれるよう、光源ユニット収納凹所24に光源ユニット30を組み込み固定して構える。また、出射側端面25R, 25LにはCCD摄像素子27R, 27Lが固定されている。よって、光源ユニット30から照射された光は、対向する基板正面23で全反射しつつアクリル基板の基板正面23間を伝送路として光反射面29に到り、当該反射面で反射した後はアクリル基板の基板正面23間を伝送路としてCCD摄像素子27R, 27Lに受光される。



(2)

特開平9-33427

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 金属薄膜が設けられた光反射面において、役何学的な全反射条件で光を反射する透過性の光透過媒体を有し、該光透過媒体と前記金属薄膜でエバネッセント波結合を形成する光学系を用いて、前記金属薄膜に接触した波測定溶液中の測定対象基質を測定するバイオセンサであって、

前記光学系は、

光源からの光を前記光反射面に集光して照射する入射光側光学系と、

前記光反射面で反射し前記光透過媒体から外部に出射する反射光を受光し、該反射光の光量を反射角ごとに検出する出射側光学系と、

前記入射光側光学系又は前記出射側光学系において光をp偏光する偏光手段と、

役何学的な全反射条件で光を反射する全反射面を対向させ、該全反射面間において光の波動を閉じ込めて光を伝送する透過性基板とを備え。

該透過性基板は、前記光透過媒体に至るまでの前記入射光側光学系の光の伝送路を形成すると共に、前記光透過媒体からの前記出射側光学系の光の伝送路を形成することを特徴とするバイオセンサ。

【請求項2】 請求項1記載のバイオセンサであって、前記光透過媒体は前記透過性基板の一部とされており、前記光反射面は前記透過性基板の一端面に前記金属薄膜を設けて形成されているバイオセンサ。

【請求項3】 請求項1又は請求項2記載のバイオセンサであって、

前記入射光側光学系は、光源と該光源から照射された光を焦点に集光するレンズとを一体化した光源ユニットを備え。

該光源ユニットと前記透過性基板とを、前記レンズが前記光反射面に焦点を絞ばせると共に前記レンズの光軸を前記光反射面に対して傾斜させて、前記透過性基板の前記一端面と交差する他の端面側で固定して備え。

前記出射側光学系は、前記光反射面で反射し外部に出射する反射光を、前記光反射面における反射角ごとに一度に受光し、該反射光の光量を反射角ごとに検出する受光手段を備えるバイオセンサ。

【請求項4】 請求項3記載のバイオセンサであって、前記光源ユニットは、前記透過性基板の前記一端面と傾斜して交差する前記他の端面に透過性の薄板を介在させて直接固定されているバイオセンサ。

【請求項5】 請求項4記載のバイオセンサであって、前記偏光手段は、透過する光を該透過の間にp偏光する偏光板であり、前記透過性の薄板として前記光源ユニットと前記透過性基板の前記他の端面との間に介在するバイオセンサ。

【請求項6】 請求項3記載のバイオセンサであって、前記光源ユニットは、前記透過性基板の前記他の端面側

2

に前記一端面に対して傾斜して形成された凹所に組み込まれ、該凹所底部から前記透過性基板内に光を入射するバイオセンサ。

【請求項7】 請求項1又は請求項2記載のバイオセンサであって、

前記形成された前記出射側光学系の光の伝送路の末端に当たる前記透過性基板の端面は、前記対向する全反射面に対して傾斜し、役何学的な全反射条件で光を反射する全反射傾斜端面とされており、

該全反射傾斜端面で反射した光が到達する範囲の前記対向する全反射面は、少なくとも該範囲に限って外部に光を透過する透過面とされており、

前記出射側光学系は、該透過面を透過して外部に出射する光を受光するものであるバイオセンサ。

【請求項8】 請求項1又は請求項2記載のバイオセンサであって、

第1の前記透過性基板と第2の前記透過性基板とを有し、

該第1、第2の透過性基板を、両透過性基板が前記形成した前記出射側光学系の光の伝送路を伝送された光が单一の前記出射側光学系に受光されるよう配置して備え、前記第1、第2の透過性基板の一方の透過性基板について、前記单一の出射側光学系に前記伝送された光が受光されている場合には、他方の透過性基板については、前記单一の出射側光学系への光の受光を阻止する受光阻止手段を有するバイオセンサ。

【請求項9】 請求項8記載のバイオセンサであって、前記受光阻止手段は、

前記第1の透過性基板が前記形成した前記入射光側光学系の光の伝送路に光を導くための第1の光源と、

前記第2の透過性基板が前記形成した前記入射光側光学系の光の伝送路に光を導くための第2の光源と、

前記第1、第2の光源の一方の光源が点灯状態にある場合には、他方の光源を消灯状態にして両光源を点灯制御する点灯手段とを有するバイオセンサ。

【請求項10】 請求項8記載のバイオセンサであって、前記受光阻止手段は、

前記第1の透過性基板における前記光の伝送路の入口側端面と出口側端面の少なくとも一方に設けられ、前記光の伝送路に対する光の遮蔽と透過を行なう第1のシャッターと、

前記第2の透過性基板における前記光の伝送路の入口側端面と出口側端面の少なくとも一方に設けられ、前記光の伝送路に対する光の遮蔽と透過を行なう第2のシャッターと、

前記第1、第2のシャッターの一方のシャッターが透過状態である場合には、他方のシャッターを遮蔽状態にして両シャッターを制御するシャッターフリーハンドルとを有するバイオセンサ。

50

(3)

3

【請求項 11】 被測定溶液中の測定対象基質の濃度を求める濃度測定装置であって、

請求項 1ないし請求項 10いずれか記載のバイオセンサと、

該バイオセンサの前記出射側光学系と接続され、該出射側光学系が検出した前記反射角ごとの反射光光量を入力信号とし、入力信号に所定のフィルタ処理を施してノイズを除去した信号を出力信号とするフィルタ手段と、該フィルタ手段からの出力信号に基づいて、前記測定対象基質の濃度を演算する演算手段と、を備えることを特徴とする濃度測定装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、光学系を用いて被測定溶液中の測定対象基質を測定するバイオセンサに関する、詳しくは、金属薄膜が設けられた光反射面において幾何学的な全反射条件で光を反射する透光性の光透過媒体を有し、該光透過媒体と前記金属薄膜でエバネッセント波結合を形成する光学系を用いたものに関する。また、このバイオセンサを用いて被測定溶液中の測定対象基質の濃度を求める濃度測定装置に関する。

【0002】

【従来の技術】一般に、バイオセンサでは、血液中の特定蛋白や抗原等の血液中成分、或いは尿中のグルコース、アスコルビン酸等の尿中成分である測定対象基質を、これら基質に対する識別機能を有し当該基質と生物化学的反応を起こす生体物質が用いられている。そして、この生物化学的反応の進行に伴う種々の物理化学的な変位置を物理化学デバイスにより検出し、測定対象基質の特定やその濃度等が検出される。例えば、生物化学的反応により消音或いは生成する電極活性物質の電極反応を介して基質濃度を検出するものや、生物化学的反応の進行に伴って起きるエンタルピー変化をサーミスタで検出して基質濃度を検出するものなどがあり、これらのバイオセンサは早くから実用化されている。

【0003】その一方で、近年では、生物化学的反応の進行に伴う誘電率の変化に着目し、光学的なデバイスを用いて被測定溶液中の測定対象基質を測定するバイオセンサが提案されている(特開平1-138443)。このバイオセンサでは、光学系として、金属薄膜が設けられた光反射面において幾何学的な全反射条件で光を反射する透光性の光透過媒体を有し、この光透過媒体と金属薄膜でエバネッセント波結合を形成する光学系が用いられている。その測定原理は、次の通りである。

【0004】エバネッセント波結合を形成する光学系の光透過媒体にp偏光された光を全反射条件を満たした種々の入射角で光反射面に照射すると、入射角がある値のときに特異な現象が起きる。即ち、p偏光された光が光反射面に照射されると、金属薄膜の光透過媒体側膜面には入射角θを変数とする波数のエバネッセント波が生じ

特開平9-33427

4

る。そして、金属は固体プラズマと見なすことができるの、金属薄膜の反光透過媒体側膜面には、量子論的な電荷密度の波としての表面プラズモン波が光のトンネル効果により生じる。この表面プラズモン波は、金属薄膜と反光透過媒体側膜面を境界面として接触する媒質との間の波動として生じる。

【0005】そして、入射角θがある値のときには、このエバネッセント波と表面プラズモン波とがその波数が一致して共鳴する表面プラズモン共鳴現象が起き、光のエネルギーが表面プラズモン波の励起エネルギーに使われる。この際、エネルギー的には、光反射面に入射した光のエネルギーは表面プラズモン波の励起に使われたエネルギーと反射面からの反射光のエネルギーの和に等しいという関係がある。このため、反射角とエネルギー(光量)の変化の様子を測定することで、表面プラズモン共鳴現象の有無、延いては当該現象が起きた時の入射角を求めることができる。その一方、表面プラズモン共鳴現象が起きる際の入射角と媒質の屈折率とは相関関係にあり、この屈折率は、マクスウェルの方程式から媒質の誘電率で規定でき、生体物質による生物化学的反応の進行と誘電率とは相関関係にある。よって、反射光の光量が急激に減少したときの反射角からその時の入射角が決まり、上記の各相関関係から生体物質による生物化学的反応の進行の程度、即ち基質濃度が算出される。

【0006】ところで、このようなバイオセンサにあっては、金属薄膜の反光透過媒体側膜面のごく近傍、詳しくはトンネル効果を起こすエバネッセント領域(約10nm)において基質と生体物質との生物化学的反応が起こる必要がある。このため、特許出願公表平4-501605に提案されているように、生体物質を固定した層いわゆるリガンド層を金属薄膜の上記膜面に固定化することが一般に行なわれている。

【0007】このように、エバネッセント波結合を形成する光学系を用いて被測定溶液中の測定対象基質を測定するバイオセンサは、被測定溶液の着色程度や不透明さなどの影響を受けない、或いは金属薄膜の反光透過媒体側膜面に基質と生物化学的反応を起こす生体物質を固定しておこなう等の利点を有するので、急速に普及しつつある。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上記従来のバイオセンサにあっては、エバネッセント波結合を金属薄膜とで形成する光透過媒体に光を扇形ビーム状に入射するに当たり、プリズムや半球形レンズ或いは半円柱状レンズ等を用いる。これら光学デバイスは、その加工精度が高いことから高価であった。また、組み付け時等における取扱いばかりか測定時においても、半球形レンズ等に例えれば手を触れて指紋を付けて光の透過を阻害しないように注意を払う必要があり煩雑で使い勝手が悪かった。

(4)

特開平9-33427

5

【0009】ところで、基質濃度の測定精度は、光反射面に至る入射光の入射角と光反射面から反射して光透過媒体から出射する反射光の光量変化との対応の精度に依存する。しかし、上記公報で提案されているセンサでは、エバネッセント波結合を金属薄膜とで形成する光透過媒体とこれに光を扇形ビーム状に入射するためのプリズムや半球形レンズとが別体である都合上、基質濃度の測定精度に関して次のような問題がある。

【0010】光透過媒体とプリズム、半球形レンズとが別体である場合には、この両者の間にねける光の伝送に悪影響を及ぼさないよう、光透過媒体とプリズム等との間に適当な屈折率を有する屈折率調和流体、いわゆるマッチングオイルを介在させることが不可欠である。従って、環境温度の上昇等によりこのマッチングオイルの流動性が高まり、当該オイルが光透過媒体とプリズム、半球形レンズとの間から流動してプリズムの入射面、出射面或いは半球形レンズのレンズ曲面に至ると、光の透過を阻害すると共に不用意な散乱を起こす。しかも、この阻害の程度や散乱の程度は光の入射側と出射側で一律となることはない。よって、入射光と反射光の光量変化の対応精度を低下させ、結果的に測定精度の低下を招く。

【0011】従って、マッチングオイルの流動を招かないよう、その使用量（介在量）を厳密に管理したり、環境温度が上昇しないよう或いは恒温環境下で測定したりするよう配慮する必要がある。つまり、このような配慮を必要とする点でも使い勝手に欠ける。

【0012】もっとも、プリズムや半球形レンズを光透過媒体よりかなり大きなものとして当該レンズの平面部を広くし、流動したマッチングオイルがレンズ曲面に到達し難くすることもできるが、高価且つ取扱いが煩雑であることに変わりはない。また、金属薄膜をプリズムや半球形レンズに直接設けてマッチングオイルを用いないよう構成することもできるが、やはり、高価且つ取扱いが煩雑であることにはならない。

【0013】本発明は、上記問題点を解決するためになされ、センサの使い勝手の向上とコスト低下の両立を図ることを目的とする。また、このバイオセンサを用いて求める測定対象基質の濃度測定の精度向上を図ることをもその目的とする。

【0014】

【課題を解決するための手段およびその作用・効果】かかる課題を解決するため第1の発明のバイオセンサは、金属薄膜が設けられた光反射面において幾何学的な全反射条件で光を反射する透光性の光透過媒体を有し、該光透過媒体と前記金属薄膜でエバネッセント波結合を形成する光学系を用いて、前記金属薄膜に接触した検定溶液中の測定対象基質を測定するバイオセンサであって、前記光学系は、光源からの光を前記光反射面に集光して照射する入射光側光学系と、前記光反射面で反射し前記光透過媒体から外部に出射する反射光を受光し、該反射

10

光の光量を反射角ごとに検出する出射側光学系と、前記入射光側光学系又は前記出射側光学系において光をp偏光する偏光手段と、幾何学的な全反射条件で光を反射する全反射面を対向させ、該全反射面間において光の波動を閉じ込めて光を伝送する透光性基板とを備え、該透光性基板は、前記光透過媒体に至るまでの前記入射光側光学系の光の伝送路を形成すると共に、前記光透過媒体からの前記出射側光学系の光の伝送路を形成する。

【0015】上記構成を有する第1の発明のバイオセンサでは、金属薄膜とエバネッセント波結合を形成する光透過媒体に入射光側光学系における光源から光を伝送するに当たり、光の伝送路を透光性基板で形成する。また、光反射面で反射して光透過媒体から外部に出射した反射光を出射側光学系で受光する際の光の伝送路をも、この透光性基板で形成する。透光性基板は、対向する全反射面で光を全反射させつつ当該全反射面において光の波動を閉じ込めて光を伝送するので、この透光性基板に入射した光を絶て光透過媒体、延いては光反射面に伝送し、その絶ての光を光反射面での全反射を経て出射側光学系での受光に供する。そして、光源から照射された光は入射光側光学系又は出射側光学系において偏光手段によりp偏光され、出射側光学系ではこのp偏光が受光されてその光量が反射角ごとに検出される。

【0016】つまり、第1の発明のバイオセンサでは、金属薄膜と光透過媒体とで形成される光反射面での表面プラズモン共鳴現象を利用して光学的に基質測定を行なうに当たり、光透過媒体への光の伝送および当該光透過媒体からの光の伝送に、全反射面を対向させた透光性基板を用いるに過ぎない。このため、プリズムや半球形レンズ等の加工精度の高い光学デバイスを必要としないと共に、その組み付け時等に透光性基板の表面に手を触れたりしても、当該表面は全反射面とされているので光の伝送に支障はない。この結果、第1の発明のバイオセンサによれば、センサの使い勝手の向上とコスト低下の両立を図ることができる。

【0017】更に、光透過媒体と透光性基板との間にマッチングオイルを用いるにしても、その流動による不具合につきのように対処できる。まず、基板の大きさやその形状を適宜変更することで、透光性基板における光透過媒体の接合面と透光性基板への光の入射端面および出射端面とを十分に離間させることができる。また、マッチングオイルの流动箇所にオイルたまりを設置すること等もできる。更には、入射端面にこの入射端面より面積の大きな偏光板を密着させることもできる。よって、これらのことから流動オイルを透光性基板の入射端面や出射端面に到達し難くできる。

【0018】つまり、この第1の発明のバイオセンサでは、マッチングオイルを用いた場合に何らかの原因でマッチングオイルが流动しても、基板の大きさやその形状等の適宜な変更等という簡単な対処を探るだけで、当該

20

30

40

50

(5)

7

マッキングオイルを透光性基板への光の入射端面や出射端面に到達し難くできる。また、マッキングオイルが流動して入射端面や出射端面に到達しても、その影響を無くすことができる。このため、第1の発明のバイオセンサによれば、マッキングオイルに起因する測定精度の低下を回避して高い測定精度を維持することができる。

【り〇一九】なお、第1の発明のバイオセンサにおける光の挙動は、光透過媒体に至るまでの光の伝送および光反射面で全反射して光透過媒体から出射してからの光の伝送が透光性基板の全反射面で全反射しつつ行われる点以外は、従来と同じである。従って、光源から光反射面に集光して照射された光は、透光性基板を伝送されて光透過媒体の光反射面に到達し当該光反射面で全反射する。そして、特定の入射角で入射した入射光については、金層薄膜の光透過媒体側鏡面のエバネッセント波と金層薄膜の露出面における表面プラズモン波とがその波数が一致して共鳴する表面プラズモン共鳴現象を引き起こす。この表面プラズモン共鳴現象が起きると、光のエネルギーは表面プラズモン波の励起エネルギーに使われるので、光反射面から反射光のエネルギーは減少する。この場合、金層薄膜の露出面が測定対象基質の被測定溶液にリガンド層を介して接触すると、この基質と生体物質との生物化学的反応が進行して被測定溶液の屈折率、延いては屈折率が変化するので、上記入射角θは被測定溶液における基質濃度が反映したものとなる。

【り〇二〇】光反射面には集光により種々の入射角の光が一度に入射して反射するので、光反射面からはそれぞれの入射角に対応する種々の反射角で全反射した反射光が光透過媒体から透光性基板に一度に出射し、各反射角の反射光は透光性基板を全反射面において全反射しつつ通過する。この際、上記入射角θに対応する反射角の反射光のみは、エネルギーが損失した光量の低い光として光透過媒体から出射して透光性基板に至り、θ以外の角度の入射角に対応する反射角の反射光は、エネルギー損失のない高い光量の光として光透過媒体から透光性基板に出射する。その後は、この透光性基板から外部に出射する。

【り〇二一】このため、入射角ごとの光反射面からの反射光を受光してその光量を検出すれば入射角とその光量との相関がとれるので、反射光の光量が最低レベルのときの入射角θを求めることができる。この結果、この入射角θと、この入射角と媒質の屈折率との相関関係、媒質の屈折率と誘電率との関係、生体物質による生物化学的反応の進行と誘電率との相関関係等から、基質濃度の算出が可能となる。

【り〇二二】上記の第1の発明の構成において、前記光透過媒体を前記透光性基板の一部とし、前記光反射面を前記透光性基板の一端面に前記金層薄膜を設けて形成した。

【り〇二三】この構成のバイオセンサでは、光透過媒体

50

特開平9-33427

8

を透光性基板の一部とし、この透光性基板の一端面に金属薄膜を設けて光反射面を形成するので、マッキングオイルを用いる必要がない。従って、この構成のバイオセンサによれば、マッキングオイルの流動を起こす使用環境温度等についての配慮を必要としなくなり、センサの使い勝手を向上することができる。

【り〇二四】また、上記の第1の発明の構成において、前記入射光側光学系を、光源と該光源から照射された光を焦点に集光するレンズとを一体化した光源ユニットを備えるものとし、該光源ユニットと前記透光性基板とを、前記レンズが前記光反射面に焦点を結ばせると共に前記レンズの光軸を前記光反射面に対して傾斜させて、前記透光性基板の前記一端面と交差する他の端面側で固定して備え、前記出射側光学系を、前記光反射面で反射し外部に出射する反射光を、前記光反射面における反射角ごとに一度に受光し、該反射光の光量を反射角ごとに検出する受光手段を備えるものとした。

【り〇二五】この構成のバイオセンサでは、入射光側光学系をなす光源ユニットを、透光性基板にその一端面と交差する他の端面側で固定して備える。この固定に際しては、光源ユニットのレンズが光反射面に焦点を結ばせると共に、このレンズの光軸を光反射面に対して傾斜させる。よって、全反射面では、集光される光のうちの特定入射角の入射光による表面プラズモン共鳴現象が起きる。その一方、出射側光学系をなす受光手段を、光反射面で反射した反射光を反射角ごとに一度に受光し反射角ごとに光量を検出するものとした。よって、この受光手段を介して入射角とその光量との相関をとることが、出射側光学系を反射角ごとに移動させることなく可能となり、受光手段を固定することができる。

【り〇二六】このため、この構成のバイオセンサでは、入射光側光学系をなす光源ユニットと透光性基板と出射側光学系をなす受光手段との相対的な位置関係を一旦固定すれば済み、当該位置関係は、外部からの振動等に左右されず維持されたままとなる。この結果、この構成のバイオセンサによれば、保守点検をセンサ完成後に必要としないので、その使い勝手を更に向上させることができる。

【り〇二七】また、上記の第1の発明の構成において、前記光源ユニットを、前記透光性基板の前記一端面と傾斜して交差する前記他の端面に透光性の薄板を介在させて直接固定した。

【り〇二八】この構成のバイオセンサでは、光源ユニットを透光性基板に固定するに当たり、透光性の薄板を介在させて光源ユニットを透光性基板の他の端面に直接固定した。このため、流動したマッキングオイルはこの薄板に遮られて光源ユニットからの光路に至ることはなく、当該光路は流動したマッキングオイルにより遮蔽されない。よって、光学ユニットから透光性基板への光の透過がなんら阻害されることなく行なわれる。この結果

特開平9-33427

(6)

9

果、この構成のバイオセンサによれば、マッチングオイルに起因する測定精度の低下をより確実に回避でき、高い測定精度を維持することができる。

【0029】また、上記の第1の発明の構成において、前記偏光手段を、透過する光を該透過の間にp偏光する偏光板とし、前記透光性の薄板として前記光源ユニットと前記透光性基板の前記他の端面との間に介在させた。

【0030】この構成のバイオセンサでは、偏光手段をp偏光の薄板状の偏光板として光源ユニットと透光性基板の他の端面との間に介在させたので、この偏光板により、透光性基板へのp偏光の入射と、流动したマッチングオイルの光路遮蔽回避を図る。よって、この構成のバイオセンサによれば、流动したマッチングオイルの遮蔽のためだけの部材を必要としないので、部品点数の低減を通して一層のコスト低減を図ることができる。

【0031】また、上記の第1の発明の構成において、前記光源ユニットを、前記透光性基板の前記他の端面側に前記一端面に対して傾斜して形成された凹所に組み込み、該凹所底部から前記透光性基板内に光を入射するものとした。

【0032】この構成のバイオセンサでは、透光性基板の他の端面側に一端面に対して傾斜して形成された凹所に光源ユニットを組み込み、凹所底部から透光性基板内に光を入射する。この凹所は光反射面をなす一端面に対して傾斜するので、光反射面から流动したマッチングオイルはこの凹所内部には入り込み難い。このため、この構成のバイオセンサによれば、透光性基板への凹所形成という簡単な構成で、マッチングオイルに起因する測定精度の低下を回避して高い測定精度を維持することができる。

【0033】また、上記の第1の発明の構成において、前記形成された前記出射側光学系の光の伝送路の末端に当たる前記透光性基板の端面を、前記対向する全反射面に対して傾斜し、後何学的な全反射条件で光を反射する全反射傾斜端面とするものとし、該全反射傾斜端面で反射した光が到達する範囲の前記対向する全反射面を、少なくとも該範囲に限って外部に光を透過する透過面とし、前記出射側光学系を、該透過面を透過して外部に出射する光を受光するものとした。

【0034】この構成のバイオセンサでは、光反射面で反射した反射光の透光性基板における挙動は、以下のようなになる。この反射光は、反射角ごとに透光性基板の全反射面で全反射しつつ伝送され、この透光性基板が形成する光の伝送路の末端に当たる透光性基板の端面は、対向する全反射面に対して傾斜し、且つ後何学的な全反射条件で光を反射する全反射傾斜端面とされている。よって、反射角ごとの反射光がこの全反射傾斜端面に至ると、その反射光は、当該端面で全反射して透光性基板の対向する全反射面に向けてその進行方向を変える。ところで、この全反射傾斜端面で反

16

10

射した光が到達する範囲の対向する全反射面は、少なくともその範囲に限っては外部に光を透過する透過面とされているので、全反射傾斜端面で反射した反射光は、透光性基板から外部に出射する。よって、透光性基板の全反射面側にて反射光の受光が可能となり、この透過面を透過して外部に出射する光を出射側光学系で受光する。

20

【0035】つまり、この構成のバイオセンサでは、透光性基板における対向した全反射面の一部範囲を透過面とし、光反射面で反射した反射光をこの光透過面から基板外部に光を出射する。よって、この構成のバイオセンサによれば、透光性基板の全反射面側に受光手段を設置できるので、受光手段の設置場所を比較的広い全反射面で行なうことを通じて当該作業時の受光手段の取扱いを容易とすると共に、受光手段の設置場所からの制約、例えばその形状や大きさ等を緩和して汎用性を高めることができる。

24

【0036】また、上記の第1の発明の構成において、第1の前記透光性基板と第2の前記透光性基板とを有し、該第1、第2の透光性基板を、両透光性基板が前記形成した前記出射側光学系の光の伝送路を伝送された光が单一の前記出射側光学系に受光されるよう配慮して備え、前記第1、第2の透光性基板の一方の透光性基板について、前記单一の出射側光学系に前記伝送された光が受光されている場合には、他方の透光性基板については、前記單一の出射側光学系への光の受光を阻止する受光阻止手段を有する。

28

【0037】この構成のバイオセンサでは、光透過媒体への光の伝送および当該光透過媒体からの光の伝送を行なう第1、第2の透光性基板を有し、この二つの透光性基板でそれぞれ伝送された光を、光反射面での全反射を経て單一の出射側光学系で受光する。この際、第1、第2の透光性基板の一方の透光性基板について、出射側光学系で光の受光がされている場合には、受光阻止手段により、他方の透光性基板については、出射側光学系への光の受光は阻止される。よって、出射側光学系では、この一方の透光性基板についてのみ光の受光を行ない、その光量を反射角ごとに検出する。このため、この構成のバイオセンサによれば、單一の出射側光学系を用いるだけで、第1と第2の透光性基板にそれぞれ対応する被測定溶液の基質濃度を高い精度で検出できる。

32

【0038】この場合、第1、第2の透光性基板をその伝送路を伝送された光が單一の出射側光学系に受光されるよう配慮するには、次のようにすればよい。まず、第1、第2の透光性基板をその基板正面同士が接合するよう、或いはその基板正面同士が僅かな距離を隔て対向するよう、両透光性基板を配置する。そして、單一の出射側光学系を、その光の受光箇所が接合或いは近接対向した両基板正面の延長線上に来るよう配慮すればよい。

36

【0039】なお、第1と第2の透光性基板の一方を基質に対する活性のある生体物質を固定化したリガンド層

(7)

特開平9-33427

11

を対応付け、他方を基質に対して失活した生体物質を固定化したリガンド層を対応付けるようにすれば、単一の出射側光学系を用いるだけで、被測定溶液の基質濃度をより高い精度で検出できる。

【0040】また、上記の第1の発明の構成において、前記光遮止手段は、前記第1の透光性基板が前記形成した前記入射光側光学系の光の伝送路に光を導くための第1の光源と、前記第2の透光性基板が前記形成した前記入射光側光学系の光の伝送路に光を導くための第2の光源と、前記第1、第2の光源の一方の光源が点灯状態にある場合には、他方の光源を消灯状態にして両光源を点灯制御する点灯手段とを有する。

【0041】この構成のバイオセンサでは、第1、第2の光源の一方が点灯状態にある場合には、点灯手段により他方の光源は消灯状態に点灯制御されるので、いずれか一方の光源の光しか、いずれかの透光性基板により光反射面に伝送されない。よって、このいずれかの透光性基板についてのみ、出射側光学系により光の受光が行なわれる。このため、この構成のバイオセンサによっても、単一の出射側光学系を用いるだけで、第1と第2の透光性基板にそれぞれ対応する被測定溶液の基質濃度を高い精度で検出できる。

【0042】また、上記の第1の発明の構成において、前記光遮止手段は、前記第1の透光性基板における前記光の伝送路の入口側端面と出口側端面の少なくとも一方に設けられ、前記光の伝送路に対する光の遮蔽と透過を行なう第1のシャッターと、前記第2の透光性基板における前記光の伝送路の入口側端面と出口側端面の少なくとも一方に設けられ、前記光の伝送路に対する光の遮蔽と透過を行なう第2のシャッターと、前記第1、第2のシャッターの一方のシャッターが透過状態である場合には、他方のシャッターを遮蔽状態にして両シャッターを制御するシャッター制御手段とを有する。

【0043】この構成のバイオセンサでは、第1、第2のシャッターの一方が透過状態にある場合には、シャッター制御手段により他方のシャッターは遮蔽状態に制御されるので、シャッターが透過状態にある側の透光性基板しか、光源の光は光反射面での反射を経て出射側光学系に到達しない。よって、このいずれかの透光性基板についてのみ、出射側光学系により光の受光が行なわれる。このため、この構成のバイオセンサによっても、単一の出射側光学系を用いるだけで、第1と第2の透光性基板にそれぞれ対応する被測定溶液の基質濃度を高い精度で検出できる。

【0044】この場合、第1、第2のシャッターは、遮蔽板を開閉駆動するいわゆるメカ式のシャッターや、液晶の分子配列の状態により光の遮蔽・透過を行なういわゆる液晶シャッター等、種々の構成を探ることができる。

【0045】また、かかる課題を解決するため第2の發

(7)

12

明の濃度測定装置は、被測定溶液中の測定対象基質の濃度を求める濃度測定装置であって、請求項1ないし請求項10いずれか記載のバイオセンサと、該バイオセンサの前記出射側光学系と接続され、該出射側光学系が検出した前記反射角ごとの反射光光量を入力信号とし、入力信号に所定のフィルタ処理を施してノイズを除去した信号を出力信号とするフィルタ手段と、該フィルタ手段からの出力信号に基づいて、前記測定対象基質の濃度を演算する演算手段と、を備える。

【0046】この第2の発明の濃度測定装置では、バイオセンサの出射側光学系が検出した反射角ごとの反射光光量を、フィルタ手段による所定のフィルタ処理を経てノイズが除去された出力信号とする。よって、入射角とその光量との相関を高い精度で得て、反射光の光量が最低レベルのときの入射角θも精度よく判別できる。この場合のノイズとしては、入射光側或いは出射光側の光学系や透光性基板等の物理的或いは化学的特性に起因して起きるノイズがあり、その程度は、光学系や透光性基板等の個体差に左右される。そして、濃度演算をこの高精度の出力信号に基づいて行なうことでの演算手段による測定対象基質の濃度の演算精度を高める。この結果、第2の発明の濃度測定装置によれば、反射光の光量が最低レベルのときの入射角θの演算精度を高めて、測定対象基質の濃度の演算精度を向上させることができる。

【0047】なお、濃度演算には、従来と同様、入射角と媒質の屈折率との相関関係、媒質の屈折率と試薬率との関係、生体物質による生物化学的反応の進行と試薬率との相関関係等も考慮される。

【0048】

【発明の実施の形態】次に、本発明に係るバイオセンサの実施の形態をその実施例に基づき説明する。図1は第1実施例のバイオセンサ20の正面図、平面図および右側面図である。

【0049】図示するように、バイオセンサ20は、ほぼ名刺サイズの大きさの直方体をなし、2枚のアクリル基板22R、22Lを基板正面23で接合して形成されている。各アクリル基板22R、22Lは、図1および機密分解斜視図である図2に示すように、その外観形状は同じであり、半球断面の光源ユニット収納凹所24の形成において左右対称とされている。各アクリル基板22R、22Lの表裏の基板正面23には、周知の蒸着、スパッタリング法等によりその全面に亘ってクロム薄膜が形成されており、各アクリル基板22R、22Lの周囲端面には、いずれもクロム薄膜は形成されていない。この場合、各アクリル基板22R、22Lにおける光源ユニット収納凹所24では、少なくともその底面にはクロム薄膜は形成されていない。

【0050】よって、各アクリル基板22R、22Lは、幾何学的な全反射条件で光を反射する全反射面として表裏の基板正面23を対向させる。このため、各アクリ

(8)

13

リル基板22R、22Lは、周囲端面又は光源ユニット収納凹所24底面から入射した光を、この表裏の基板主面23間ににおいて光の波動を閉じ込めて伝送する。

【0051】各アクリル基板22R、22Lの光源ユニット収納凹所24は、それぞれ半球断面の柱状凹所として形成されており、各アクリル基板上端の上端面26R、26Lに対して所定角度で傾斜して形成されている。また、各アクリル基板22R、22Lの接合は、それぞれの上端面26R、26Lが同一の平面をなすよう行なわれる。よって、光源ユニット収納凹所24は、各アクリル基板22R、22L単独では半球断面であるものの、両アクリル基板が接合されると、円柱状の凹所をなし、その中心軸は同一の平面をなす上端面26R、26Lに対して傾斜することになる。そして、この光源ユニット収納凹所24に後述の光源ユニット30が収納される。

【0052】上記したように同一の平面となった上端面26R、26Lには、両端面に亘って金の薄膜(Au薄膜)28が50nmの膜厚で蒸着形成されている。つまり、上端面26R、26Lは、このAu薄膜28の蒸着範囲に亘って幾何学的な全反射条件で光を反射する全反射面の光反射面29となる。そして、アクリル基板22R、22LとのAu薄膜28で、光反射面29においてエバネッセント波結合台が形成されている。更に、このAu薄膜28の露出端面(以下、単に表面といふ)には、測定対象基質に対する識別機能を有し該基質と生物化学的反応を起こす生体物質を固定化したリガンド層(図示省略)が形成されている。

【0053】この場合、一方のアクリル基板、例えば図1における手前側のアクリル基板22LのAu薄膜28には、活性のある生体物質を固定化したリガンド層が形成されており、他方のアクリル基板22RのAu薄膜28には、失活した生体物質を固定化したリガンド層が形成されている。つまり、基質測定用センサ部としては手前側のアクリル基板22Lが用いられ、その補正用センサ部には他方のアクリル基板22Rが用いられる。つまり、アクリル基板22R、アクリル基板22Lは、基質測定用とその補正用に用いられ、1組の測定系を形成する。なお、生体物質の失活は、強酸や強アルカリにより、或いは紫外線等の電子線照射や超音波処理、70°C程度での加熱処理等の失活処理によりなされる。

【0054】光源ユニット30は、図3の断面図にも示すように、その一端にp偏光板32を介してLED(発光ダイオード)、LD(半導体レーザ)等の単一波長の光を発する光源34を備える。また、外筒36内には、柱状曲面を有する一対の曲面ガラス37a、37bからなるレンズ38を、レンズホルダスリーブ39を介して固定して備える。従って、光源ユニット30は、p偏光板32によりp偏光した光(p偏光)を、レンズ38により焦点Fへ集光してp偏光板32側から外部に照射す

特開平9-33427

14

る。レンズ38は、各曲面ガラス37a、37bの曲面が柱状曲面であることから、鏡面に焦点Fで直交するラインに沿ってp偏光をライン状に集光する。

【0055】そして、この光源ユニット30は、このライン状の焦点Fが各アクリル基板22R、22Lの上端面26R、26Lにおける光反射面29に含まれるよう、光源ユニット収納凹所24において前後に位置調整され、当該凹所に組み込み固定される。従って、光源ユニット30の光源34から照射された光は、p偏光板32によりp偏光されて光源ユニット収納凹所24の底面からアクリル基板22R、22Lに入射する。そして、p偏光は、アクリル基板22R、22Lの対向する全反射面である基板主面23で全反射しつつその波動がこの基板主面23間に閉じ込められてアクリル基板22R、22L内を伝送される。つまり、このp偏光は、光反射面29に含まれるライン状の焦点Fに集光するよう放射状にアクリル基板22R、22L内を進み、各アクリル基板22R、22Lの上端面26R、26Lにおける光反射面29に至る。よって、この光反射面29には、p偏光板32によりp偏光されて入射面内の波動としての光が、レンズ38の焦点距離Fや開口長D、光源ユニット収納凹所24の形成角度等で定まる所定範囲の入射角($\theta_1 \sim \theta_2$)で到達する。

【0056】また、光反射面29で全反射した反射光がアクリル基板22R、22Lから出射する側の各アクリル基板22R、22Lの出射側端面25R、25Lには、受光した光を検出して電気信号に変換するCCD摄像素子27R、27Lがそれぞれ密着固定されている。このため、各アクリル基板22R、22L内に光源ユニット収納凹所24の底面から入射したp偏光は、光反射面29に至るまで、および光反射面29から出射側端面25R、25Lに至るまでを各アクリル基板22R、22Lの対向する基板主面23間を伝送経路として、出射側端面25R、25Lに至る。この間のp偏光の伝送の様子を出射側端面25R、25Lに至るまでを例に採り説明すると、図4に示すように、p偏光は、対向する全反射面である基板主面23で全反射しつつその波動がこの基板主面23間に閉じ込められて伝送される。

【0057】そして、このCCD摄像素子27R、27Lにより、その光を検出される。出射側端面25R、25Lに至る光は、光反射面29における入射光と同様、入射面内の振幅の波動であり、CCD摄像素子27R、27Lでは、反射角ごとの光を、即ち上記範囲の入射角($\theta_1 \sim \theta_2$)ごとの光を検出される。このCCD摄像素子27R、27Lをエリアセンサ(2次元マトリックス状のセンサ)とすれば、摄像素子を複数設ける必要がない。

【0058】ここで、上記したバイオセンサ20を用いて基質濃度を測定する濃度測定装置45について説明す

(9)

15

る。この濃度測定装置45は、上記のバイオセンサ20と、そのCCD撮像素子27R、27Lに接続された電子制御装置40とを備える。この電子制御装置40は、図5に示すように、周知のCPU、ROM、RAMおよびI/Oポートをコモンバスを介して相互に接続して構成された論理演算回路40aと、恒々の電子デバイスから構成されたローパスフィルタ40b（例えば、FIR型（finite-duration impulse-response）のデジタルローパスフィルタ）とを備える。この電子制御装置40は、CCD撮像素子27R、27Lからの送気信号、即ち反射角ごとの反射光光量をローパスフィルタ40bに入力し、高周波成分として重畳したノイズを除去した出力信号をローパスフィルタ40bから論理演算回路40aに受け渡す。そして、この論理演算回路40aにて、反射角ごとの光量の分布から反射光の光量が最低レベルのときの反射角、即ち光量が最低レベルのときの入射角を演算する。なお、この演算は、各CCD撮像素子27R、27Lからの信号に基づき別個に行なわれる。また、電子制御装置40は、光源ユニット30の光源34を点灯制御すると共に、図示しない測定開始スイッチの押圧操作を受けて、基質濃度の測定を開始する。更には、電子制御装置40は、モニタ101やプリンタ102と接続されており、基質濃度の測定結果をモニタ101に表示したりプリンタ102に打ち出す。

【0059】上記したバイオセンサ20による基質濃度の測定に際しては、それぞれのアクリル基板22R、22Lの上端面26R、26LにおけるAu薄膜28が、それぞれ被測定溶液に浸漬される。すると、活性のある生体物質を固定化したリガンド層がAu薄膜28表面に形成されたアクリル基板22Lでは、Au薄膜28の表面において基質と生体物質との生物化学的反応が進行し、被測定溶液の誘電率、延いてはその屈折率が変化する。しかしながら、他方のアクリル基板22Rでは、生体物質が失活しているために測定対象基質との生物化学的反応は進行せず、そのAu薄膜28の表面において被測定溶液の誘電率、延いてはその屈折率は変化しない。

【0060】次に、上記した構成を備える第1実施例のバイオセンサが行う基質濃度測定ルーチンについて、図6のフローチャートに基づき説明する。図6は、当該ルーチンの処理を示すフローチャートであり、当該ルーチンは、電源投入後から開始される。

【0061】電源が投入されると、図示しない光端子点灯ルーチンで点灯制御される光源34が安定した点灯状態にあるか否かを、例えば点灯開始からの経過時間等で判断し（ステップS100）、肯定判断するまで待機する。光源34が安定して点灯していると判断すれば、基質濃度の測定が開始できるとして、測定開始スイッチが押圧操作されたか否かを判断し（ステップS110）、当該スイッチがオンされるまで待機する。

【0062】基質濃度の測定に当たっては、つまりこの

特開平9-33427

16

測定開始スイッチがオンされるまでには、測定を行なう操作者にて、既述したように各アクリル基板22R、22LにおけるAu薄膜28の被測定溶液の浸漬が行なわれる。そして、この作業が終わると、測定開始スイッチがオンされる。

【0063】こうして操作者により測定開始スイッチがオンされれば、その信号を受けてCCD撮像素子27R、27Lからのセンサ出力を読み取りを開始しその値を記憶する（ステップS130）。そして、読み取りを開始してからの経過時間を計時し所定時間満過（例えば、3～10分）したか否かを判断して（ステップS140）、肯定判断するまでセンサ出力の読み取り・記憶を継続する。このセンサ出力の読み取り・記憶の間に、各アクリル基板22R、22LにおけるAu薄膜28の表面では、被測定溶液の誘電率が生体物質の活性の有無により以下に説明するよう変化して変化後の値に安定し、この様子がそれぞれのCCD撮像素子27R、27Lから検出される。

【0064】活性のある生体物質が固定された側であるアクリル基板22LのAu薄膜28表面では、この生体物質と測定対象基質との生物化学的反応が基質濃度で規定される程度だけ進行するので、被測定溶液の誘電率、延いてはその屈折率は、生物化学的反応の進行に伴い変化し基質濃度で規定される値になると安定する。この際の被測定溶液の誘電率、延いてはその屈折率の変化は、アクリル基板22Lと光反射面29のAu薄膜28とで形成されるエバネッセント波結合により、表面プラズモン共鳴現象が起きた場合の反射光のエネルギーの現象として観察される。

【0065】つまり、光源34から照射されたp偏光は、光源ユニット収納凹所24の底面からアクリル基板22Lに入射して、上記した範囲（θ1～θ2）の入射角でエバネッセント波結合が形成された光反射面29に至る。このとき、上記した範囲のうちのある角度（θ51）の入射角で入射したp偏光は、Au薄膜28の光反射面29側膜面のエバネッセント波とAu薄膜28の被測定溶液側の表面プラズモン波と、その波数を一致させて共鳴させ表面プラズモン共鳴現象を引き起こす。この表面プラズモン共鳴現象が起きると、入射角がθ51の光のエネルギーは表面プラズモン波の励起エネルギーに使われて、光反射面29からの反射角がθ51の反射光のエネルギーは減少する。

【0066】このため、入射角（θ1～θ2）ごとの光反射面からの反射光をθ1～θ2の反射角でアクリル基板22Lについて受光しているCCD撮像素子27Lからは、図7に示すように、入射角（θ1～θ2）のうちの各入射角とその光量との相関が得られる（図7(A)）。

【0067】一方、失活した生体物質が固定された側の他方のアクリル基板22RのAu薄膜28表面では、測

(10)

17

定対象基質との生物化学的反応は進行しないので、被測定溶液の誘電率、延いてはその屈折率は初期の値のまま一定である。しかし、ある角度 (θ_{S0}) の入射角で入射した光により表面プラズモン共鳴現象は起き、このアクリル基板22Rに対応するCCD撮像素子27Rからは、図7に示すように、入射角 ($\theta_1 \sim \theta_2$) のうちの各入射角とその光路との相関が得られる(図7)

(B)）、入射角が θ_{S0} のとき反射光のエネルギーが減少する。

【0068】次に、ステップS140に続いては、両CCD撮像素子27R、27Lから得られた反射角と光路との相関関係に基づいて、それぞれのアクリル基板22R、22Lに対する被測定溶液について、反射光の光路が最低レベルのときの入射角 (θ_{S1}, θ_{S0}) を求める(ステップS150)。そして、この入射角 (θ_{S1}, θ_{S0}) と、光路が最低レベルとなる入射角と媒質(被測定溶液)の屈折率との相関関係、媒質の屈折率と誘電率との関係、生体物質による生物化学的反応の進行と誘電率との相関関係等から、基質濃度を算出する(ステップS160)。なお、光路が最低レベルとなる入射角と媒質(被測定溶液)の屈折率との相関関係、媒質の屈折率と誘電率との関係、生体物質による生物化学的反応の進行と誘電率との相関関係等は、予め電子制御装置40における論理演算回路40aのROMに記憶されている。

【0069】ここで、ステップS150における入射角 (θ_{S1}, θ_{S0}) の算出の様子について、詳細に説明する。CCD撮像素子27L、27Rは、光源ユニット30は勿論、アクリル基板22R、22Lの物理的或いは化学的特性に起因した高周波成分のノイズが重畠した反射光の光路分布を入力し、当該分布を電気信号としてローパスフィルタ40Lに出力する(図8(a))。このノイズは、測定を繰り返してもCCD撮像素子の同じ画素番号の箇所に発生する。このようにノイズが重畠した信号は、電子制御装置40のローパスフィルタ40Lにより、高周波成分のノイズが除去された信号にフィルタ処理されて論理演算回路40aに入力される(図8(b))。

そして、このフィルタ処理済みの信号(画素番号に反射率が対応した信号)を、画素番号を変数x、反射率を変数yとした回帰式を用いた周知のn次の回帰分析に処して、入射角 (θ_{S1}, θ_{S0}) が演算される。図9に、2次の回帰曲線を用いた2次の回帰分析の結果を、光路が最低レベル近傍について拡大して示す。この2次の回帰分析により入射角 (θ_{S1}, θ_{S0}) が最終的に演算される。なお、 θ_{S1} と θ_{S0} は、それぞれのCCD撮像素子からの電気信号をフィルタ処理した信号に基づき演算されるので、当然に異なる値として算出される。

【0070】その後、算出した基質濃度をモニタ100(図5参照)に表示し、或いは表示と共にプリンタ102(図5参照)からプリントアウトしたり(ステップS170)して、本ルーチンを一旦終了する。この後に

特開平9-33427

18

は、新たな被測定溶液へのAu薄膜28の浸漬等の準備を経て測定開始スイッチが押下されると、上記した処理を繰り返して基質濃度を算出する。

【0071】測定対象基質が抗原であれば、上記した第1実施例のバイオセンサ20では一方のアクリル基板22LのAu薄膜28表面にはこの抗原に対する抗体が固定されたりガンド麿を設け、他方のアクリル基板22RのAu薄膜28表面には熱により失活させた抗体が固定されたものとして、抗原濃度を測定することができる。

【0072】以上説明したように第1実施例のバイオセンサ20では、光源ユニット30から光反射面29への光の伝送および光反射面29からCCD撮像素子27R、27Lへの光の伝送に、全反射面である基板正面23を対向させたアクリル基板22R、22Lを用いるに過ぎず、半球形レンズ等の加工精度の高い光学デバイスを必要としない。また、このバイオセンサ20では、アクリル基板22R、22Lの上端面26R、26LにAu薄膜28を設けて当該上端面に光反射面29を形成し、このアクリル基板22R、22LとAu薄膜28でエバネッセント波結合台を形成した。つまり、この第1実施例のバイオセンサ20では、光反射面29を形成する光透過媒体をアクリル基板22R、22Lで頼り、光反射面29形成のための別個の光透過媒体を要しない。このため、マッチングオイルを用いる必要がなく、その使用量や使用環境温度等についての配慮も要しない。しかも、単に表裏の基板正面にクロム薄膜を形成しただけの安価なアクリル基板22R、22Lを用いるに過ぎず、基板正面に手を触れて指紋等を付着してもアクリル基板における光の伝送をなんら阻害しない。従って、第1実施例のバイオセンサ20によれば、センサの使い勝手を向上させることができると共に、コスト低下を図ることもできる。

【0073】また、バイオセンサ20では、光源34から光反射面29に光を照射するための光源ユニット30をアクリル基板22R、22Lの光源ユニット収納凹所24内に組み込んで固定し、光反射面29で全反射した光を受光するCCD撮像素子27R、27Lをもアクリル基板22R、22Lの出射側端面25R、25Lに固定した。このため、バイオセンサ20では、光源ユニット30とアクリル基板22R、22LとCCD撮像素子27R、27Lとの相対的な位置関係を一旦固定すれば済み、当該位置関係は、外部からの振動等に左右されることなく維持することができる。よって、第1実施例のバイオセンサ20によれば、保守点検をセンサ完成後に必要としないので、その使い勝手を更に向上させることができる。

【0074】更に、バイオセンサ20は、その構成部材をアクリル基板22R、22Lと光源ユニット30とCCD撮像素子27R、27Lとするに過ぎず、アクリル

(11)

特開平9-33427

19

基板22R, 22Lの基板主面にクロム薄膜を形成するに過ぎない。よって、バイオセンサ20によれば、センサの量産性を向上させ、低コスト化更に図ることができる。

【0075】また、バイオセンサ20では、活性のある生体物質を固定した側のアクリル基板22Lと失活した生体物質を固定した側のアクリル基板22Rとを併用し、それぞれのアクリル基板22R, 22Lに対応するAu薄膜28部分の光反射面29からの反射光を受光する。よって、第1実施例のバイオセンサ20によれば、失活した生体物質を固定した側の入射角と光路との関係により、生物化学的反応以外の要因（溶液の温度、誘電率等）に起因する測定誤差を排除して測定精度の向上を図ることができる。

【0076】また、上記のバイオセンサ20では、ローパスフィルタ40リにより高周波成分のノイズが除去された出力信号を回帰分析して、反射光の光路が最低レベルの入射角(θ_{S1}, θ_{S0})を演算する。よって、ローパスフィルタ40bでは除去しきれないノイズをも排除するので、入射角(θ_{S1}, θ_{S0})の演算精度の向上を通じて、基質濃度の測定精度をより向上させることができる。しかも、ローパスフィルタ40bをFIR型のデジタルローパスフィルタで構成したので、反射光の光路（反射強度）の有効数字を増やして見掛け上の分解能を増大させ、より入射角(θ_{S1}, θ_{S0})の演算精度を高めることができた。

【0077】ここで、第1実施例の変形例について説明する。この変形例では、上記した第1実施例のバイオセンサ20とその主要な構成は同一であり、以下の点でその構成が相違する。なお、以下の説明に当たっては、説明の重複を避ける意味で、第1実施例と同一の部材については同一の符号を用いその説明を省略することとする。

【0078】第1実施例の変形例のバイオセンサ21では、図10に示すように、出射側端面25R, 25Lを、以下のようにして形成した。つまり、出射側端面25R, 25Lは、光源ユニット30におけるレンズ38の光軸に沿った光が光反射面29で反射して進行する軌跡と直交するよう形成されている。この変形例のバイオセンサ21によれば、CCD摄像素子27R, 27Lでは、光反射面29で反射してからの光路長がほぼ同じの光として、各入射角($\theta_1 \sim \theta_2$)ごとの光路を測定することができる。

【0079】次に、第2実施例について説明する。この第2実施例にあっても、上記した第1実施例のバイオセンサ20とその主要な構成は同一であり、以下の点でその構成が相違する。

【0080】第2実施例のバイオセンサ50は、図11に示すように、各アクリル基板22R, 22Lの上端面26R, 26Lのほぼ中央に、双筋の溝41により区画

10

20

したサンプルプレート載置用のプレート表面42を有する。このプレート表面42は、上端面26R, 26Lにより一段低くされており、その段差は、当該表面にマッチングオイル43を介在させて載置されるアクリル樹脂製のサンプルプレート44の厚みを考慮して定められている。つまり、サンプルプレート44がマッチングオイル43を介在させてプレート表面42に載置された場合、光源ユニット30からのp偏光がサンプルプレート44の上面、即ちAu薄膜28の蒸着を経て形成された光反射面29に集光されるよう、プレート表面42が段差をもって形成されている。なお、マッチングオイル43は、その屈折率がアクリル樹脂と同程度のオイルである。

【0081】アクリル基板22Lの上方に当たる範囲のAu薄膜28表面には、上記の第1実施例と同様、抗原に対する抗体が固定されたリガンド層が、アクリル基板22Rの上方に当たる範囲のAu薄膜28表面には、失活させた抗体が固定されたリガンド層がそれぞれ設けられている。

20

【0082】従って、この第2実施例のバイオセンサ50によれば、測定対象基質に対応するリガンド層が形成されたサンプルプレート44の交換により、従来のセンサと同様、多種類の基質測定に供することができる。

20

【0083】また、環境温度の上昇等によりマッチングオイル43が流动しても、バイオセンサ50では、その流动したマッチングオイル43を溝41に一時的に貯めおくことができる。更に、バイオセンサ50では、プレート表面42が上端面26R, 26Lのほぼ中央で出射側端面25R, 25Lと離れているため、流动したマッチングオイル43が出射側端面25R, 25Lにまで至ることは少ない。しかも、光源ユニット30は上端面26R, 26Lに対して傾斜した光源ユニット収納凹所24に組み込まれているので、流动したマッチングオイル43が光源ユニット収納凹所24内部に入り込むことは極めて少ない。よって、流动したマッチングオイル43によって光の透過が阻害されることはない。

30

【0084】このため、第2実施例のバイオセンサ50によれば、測定基質に対する汎用性の向上と、マッチングオイル43に起因する測定精度の低下の回避とを、簡単な構成で達成することができる。

40

【0085】次に、第3実施例について説明する。この第3実施例では、上記した第1実施例のバイオセンサ20とアクリル基板22R, 22Lおよび光源ユニット30、CCD摄像素子27R, 27Lを用いる点でその構成は同一であり、以下の点でその構成が相違する。

40

【0086】第3実施例のバイオセンサ60では、図12に示すように、アクリル基板22R, 22Lは、光反射面29で全反射した反射光が到達する側の端面を、対向する基板主面23に対して傾斜した出射側傾斜端面61R, 61Lとする。この場合、図13に示すように、

50

(12)

特開平9-33427

21

アクリル基板22R, 22Lの基板正面23に対する出射側傾斜端面61R, 61Lの傾斜は45°とされている。この出射側傾斜端面61R, 61Lの表面にはクロムの薄膜が蒸着形成されており、出射側傾斜端面61R, 61Lは、幾何学的な全反射条件で光を反射する全反射面となる。

【0087】クロム薄膜により全面に亘って全反射面とされている基板正面23は、この出射側傾斜端面61R, 61Lと向かい合う範囲、具体的には、図13中に斜線で示す幅T×高さHの範囲に亘っては、光透過面23Aとされている。つまり、この光透過面23Aの範囲に亘っては、基板正面23にはクロム薄膜が形成されていない。そして、この光透過面23Aには、CCD撮像素子27R, 27Lが固定されている。なお、このように、一部範囲に限りクロム薄膜を要しない基板正面23とするには、当該範囲をマスキングした状態で基板正面23にクロム薄膜を形成すれば良い。また、光透過面23Aの幅Tは、出射側傾斜端面61R, 61Lが45°で傾斜していることから、アクリル基板22R, 22Lの厚みに等しい。

【0088】従って、光反射面29で全反射した光(偏光)は、出射側傾斜端面61R, 61L近傍での光の伝送の様子を示す図14に示すように、出射側傾斜端面61R, 61Lにて反射されて光透過面23Aに向けてその進行方向を変え、アクリル基板22R, 22Lの光透過面23Aから外部に出射する。そして、この外部に出射した光の光量が、光透過面23A表面のCCD撮像素子27R, 27Lにより、光反射面29における入射角($\theta_1 \sim \theta_2$)ごとの光量として検出される。

【0089】以上説明した第3実施例のバイオセンサ60では、基質測定のための光置換検出を行なうCCD撮像素子27R, 27Lを各アクリル基板22R, 22Lの基板正面23における光透過面23Aに設ければよい。よって、このバイオセンサ60によれば、その取付箇所が広いことからCCD撮像素子27R, 27Lの組付け作業や取扱いの簡略化を図ることができると共に、用いるCCD撮像素子27R, 27Lの形状や大きさ等の制約を緩和して汎用性を高めることができる。

【0090】ここで、第3実施例の第1の変形例について説明する。この変形例では、上記の第3実施例のバイオセンサ60に以下の構成を附加した。つまり、図15に示すように、アクリル基板22R、アクリル基板22Lの光透過面23Aにアクリル樹脂製のシリンドレンズ62を固定した。そして、図16に示すように、CCD撮像素子27R, 27Lを、その光の発光箇所にシリンドレンズ62が焦点を結ぶよう、シリンドレンズ62と対向して配置した。従って、この変形例のバイオセンサ60によれば、アクリル基板22R, 22Lの光透過面23Aからの出射光を集光してその光量を得ることができるので、各入射角($\theta_1 \sim \theta_2$)ごとの測定光量が増

22

し、検出感度を向上することができる。

【0091】次いで、第3実施例の第2の変形例について説明する。この変形例では、上記の第3実施例のバイオセンサ60を、第1実施例の変形例のバイオセンサ21に習って以下のように変形して構成した。つまり、この変形例のバイオセンサ64では、図17およびその18-18線断面図の図18に示すように、出射側傾斜端面61R, 61Lは、光源ユニット30におけるレンズ38の光路に沿った光が光反射面29で反射して進行する軌跡と直交するようコーナー端面において、アクリル基板22R, 22Lの基板正面23に対して45°で傾斜するよう形成されている。そして、第3実施例と同様、この出射側傾斜端面61R, 61Lは、表面へのクロムの薄膜蒸着を経て、全反射面とされている。

【0092】また、図17において斜線で示したように出射側傾斜端面61R, 61Lと向かい合う範囲は、光透過面23Aとされており、この光透過面23AにCCD撮像素子27R, 27Lが固定されている。従って、この変形例のバイオセンサ64によれば、CCD撮像素子27R, 27Lの基板正面23への固定による取扱いの簡略化等に加え、光反射面29で反射してからの光路長がほぼ同じの光として、各入射角($\theta_1 \sim \theta_2$)ごとの光量を測定することができる。

【0093】次に、第4実施例について説明する。この第4実施例では、上記した各実施例のバイオセンサとアクリル基板22R, 22Lおよび光源ユニット30, CCD撮像素子27R, 27Lを用いる点でその構成は同一であり、以下の点でその構成が相違する。

【0094】第4実施例のバイオセンサ70では、図19に示すように、光源ユニット30を次のようにして固定して備える。つまり、アクリル基板22R, 22Lの上端面26R, 26Lと傾斜して交差する入射側端面71R, 71Lは、光透過端面とされており、この入射側端面71R, 71Lに、光源ユニット30がアクリル製の透光性薄板72を介在させて直接固定されている。この入射側端面71R, 71Lは、上端面26R, 26Lが同一平面となるようアクリル基板22R, 22Lが接合された際に、やはり同一平面となるようされている。

【0095】光源ユニット30の固定に当たっては、図20に示すように、光源ユニット30からの光が、上端面26R, 26LにAii薄板28を設けて形成した光反射面29において集光されて焦点を結ぶよう、光源ユニット30は入射側端面71R, 71Lに固定される。この場合、図示しないホルダを用いて光源ユニット30とアクリル基板22R, 22Lを固定することもできる。

【0096】また、このバイオセンサ70では、図21に示すように、1枚のルミラーシート73をアクリル基板22Rとアクリル基板22Lでサンドイッチ状に挟み込んで両アクリル基板を接合し、他の2枚のルミラーシート73を両アクリル基板の他方の基板正面23に貼り

(13)

23

合わせて、当該シートをそれぞれの基板正面23に密着させた。このルミラーシート73は、その屈折率がアクリルと大きく異なり光の不透過性のシートであり、出射側傾斜端面61R、61Lと向かい合う光透過面23Aを除いた範囲の基板正面23に合致する形状とされている。このため、バイオセンサ70であっても、出射側傾斜端面61R、61Lと向かい合う光透過面23Aを除いた範囲の基板正面23は全反射面となる。つまり、第4実施例では、クロム薄膜の蒸着に替えてルミラーシート73にて、対向する基板正面23を全反射面とする。

【0097】上記構成のバイオセンサ70によれば、第1実施例のバイオセンサ20等と同様の効果、例えば使い勝手の向上や測定精度の向上等の他、次のような効果を奏すことができる。

【0098】光源ユニット30をアクリル基板22R、22L内に納める必要がないことから、両アクリル基板を薄くすることができます。しかも、当該基板を薄くして光源ユニット30が基板外に光を照射してもその光は光の不透過性のルミラーシート73により遮られて基板内部に入り込むことはなく、アクリル基板の薄葉化になんら支障はない。このため、バイオセンサ70によれば、アクリル基板22R、22Lを厚さが5mm以下、例えば2mm程度のものとすることができる。センサの小型・軽量化を図ることができる。しかも、この小型・軽量化に伴って運搬時等の取扱いが容易となる。

【0099】また、上端面26R、26Lに、第2実施例のバイオセンサ50で説明したようにマッチングオイル43を介在させてサンプルプレート44を載置するよう、バイオセンサ70を用いても、流動したマッチングオイル43は返光性薄板72に遮られて光の光路に進入することはない。このため、この第4実施例のバイオセンサ70によれば、マッチングオイル43を用いた場合であっても、測定対象基質の高い測定精度を維持することができる。

【0100】この他、次のような変形例のバイオセンサ20Aとすることもできる。図22に示すように、この変形例のバイオセンサ20Aでは、第1実施例のバイオセンサ20の出射側端面25R、25Lを基板正面23と同様にクロム薄膜の蒸着により全反射面とし、アクリル基板22R、22Lの底面75R、75Lを光透過面とする。そして、この底面75R、75LにCCD撮像素子27R、27Lを固定して備える。この変形例のバイオセンサ20Aでは、光反射面29で反射した反射光を更に出射側端面25R、25Lで反射させ、当該反射光の光路を反射角ごとに底面75R、75Lにおいて測定する。よって、CCD撮像素子27R、27Lの測定分解能に適合した長さの光路をアクリル基板22R、22Lにおける反射にて確保するので、バイオセンサ20Aによれば、センサの小型化をより一層促進することができる。

16

29

39

46

50

特開平9-33427

24

【0101】また、上記の各実施例では、二つのアクリル基板22R、22Lを用いて一つの基質濃度を測定する場合について説明したが、次のように変形することができる。この変形例について、第3実施例のバイオセンサ60を変形した場合を例に採り説明する。この変形例のバイオセンサ80では、図23に示すように、第3実施例のバイオセンサ60の両アクリル基板22R、22LをN枚ずつ用いた（図には4枚の例を示す）。アクリル基板22L1、22L2、22L3、22L4とアクリル基板22R1、22R2、22R3、22R4は、それぞれ高さが同じで長さがこの順に長くされている。そして、これら各アクリル基板のそれぞれは、図示するように重ね合わせて接合されている。

【0102】また、こうして接合された各アクリル基板の上面には、第3実施例のバイオセンサ60におけるAu薄膜28に相当するAu薄膜81が各アクリル基板に亘って蒸着形成されており、Au薄膜81下面が光反射面とされる。そして、各アクリル基板には、光源ユニット収納凹所24に替わる光源ユニット収納凹所切欠82が設けられている。そして、この光源ユニット収納凹所切欠82には、ライン状に光を照射する図示しないライン状光学ユニットが組み込み固定されている。なお、上記光反射面に焦点が結ばれるよう、ライン状光学ユニットは組み込み固定されていることは勿論である。

【0103】そして、このバイオセンサ80は、アクリル基板22L1とアクリル基板22R1とを対とし、アクリル基板22L1は活性のある生体物質が固定された側のアクリル基板とし、アクリル基板22R1は失活した生体物質が固定された側のアクリル基板とする。アクリル基板22L2とアクリル基板22R2、アクリル基板22L1とアクリル基板22R1についても同様である。従って、バイオセンサ80は、対となる一方を基質測定用のものとし他方をその補正用のセンサ部とするので、N枚類の基質濃度を同時に測定することができる。しかも、このような多種類の基質濃度測定が可能なセンサを小型化することができる。なお、対とするガラス基板の組み合わせは任意である。

【0104】次に、第5実施例について説明する。この第5実施例では、上記した各実施例のバイオセンサとアクリル基板22R、22Lを用いる点や光源ユニット30を有する点等でその構成は同一であり、以下の点でその構成が相違する。

【0105】この第5実施例のバイオセンサ85では、そのアクリル基板22R、22Lは、図24に示すように、上記した第4実施例のバイオセンサ70と同様に傾斜した入射側端面71R、71Lを有し、これを光源からの光の入射面とする。バイオセンサ85は、アクリル基板22R、22Lをその基板正面23同士を接合させて備え、両アクリル基板における入射側端面71R、71Lの側には、非透光性の仕切板86を立設して有す

(14)

25

る。よって、この仕切板86により、アクリル基板22R、22Lにはそれぞれの入射側端面71R、71Lから独立に光が入射する。この場合、仕切板86を両アクリル基板22R、22Lで挟持するよう構成することもできる。

【0106】また、バイオセンサ85は、それぞれのアクリル基板22R、22Lごとに光源ユニット30R、30Lを備え、各光源ユニットからアクリル基板22R、22Lに光を入射させる。このバイオセンサ85では、一方の光源ユニットから一方のアクリル基板に照射された光は、仕切板86により他方のアクリル基板入射することはない。もっとも、光源ユニットから集光して照射される光(図3参照)が対応するアクリル基板の入射側端面には達するものの、隣合うアクリル基板の入射側端面には達しないように両光源ユニットを配置すれば、仕切板86を用いなくても各光源ユニットからアクリル基板22R、22Lに光を入射させることができ。また、図19に示すバイオセンサ70のように各光源ユニットをそれぞれのアクリル基板の入射側端面に固定するよう構成することもでき、この場合も仕切板86は不要となる。

【0107】なお、光源ユニット30R、30Lは、上記したセンサと同様に、アクリル基板22R、22Lの上端面26R、26Lに蒸着形成されたAu薄膜28で形成された光反射面29にp偏光を集光して照射するよう、設置されている。

【0108】また、バイオセンサ85は、上記した各センサと異なり、単一のCCD撮像素子27を有する。そして、このCCD撮像素子27は、上記のように接合したアクリル基板22R、22Lの基板正面23の延長上に来るよう配置されており、出射側端面25R、25Lに対向して備え付けられている。従って、バイオセンサ85の概略平面図である図5に示すように、それぞれの光源ユニット30R、30Lから照射された光(p偏光)は、対応するアクリル基板22R、22Lにおいて個別にその基板正面23間に伝送されて光反射面29に至る。このp偏光は、光反射面29で全反射した後は、反射光として個別にその基板正面23間に引き続き伝送され、出射側端面25R、25Lを経てアクリル基板22R、22Lから外部に出射する。そして、それぞれのアクリル基板22R、22Lから出射した反射光(p偏光)は、上記のように配置されたCCD撮像素子27に受光される。

【0109】光源ユニット30R、30Lは、それぞれ電子制御装置41と接続されており、この電子制御装置41からの制御信号により点灯する。本実施例では、電子制御装置41により、光源ユニット30R、30Lの一方の光源ユニットが点灯状態にある場合には、他方の光源ユニットは消灯状態となるよう、光源ユニット30R、30Lが点灯制御される。

特開平9-33427

26

【0110】また、バイオセンサ85でも、上記した各センサと同様、アクリル基板22Lは、そのAu薄膜28に活性のある生体物質を固定化したリガンド層が形成された基質測定用センサ部とされており、他方のアクリル基板22Rは、Au薄膜28に失活した生体物質を固定化したリガンド層が形成された補正用センサ部とされている。

【0111】上記した第5実施例のバイオセンサ85を用いた濃度測定装置45では、次のようにして基質濃度の測定を行なう。なお、基質濃度の測定のためにこの第5実施例の濃度測定装置が実行する基質濃度測定ルーチンは、その個々の処理については図6に示した基質濃度測定ルーチンとほぼ同一なので、図6のフローチャートを適宜援用して説明する。

【0112】第5実施例の濃度測定装置では、まず、基質測定用センサ部であるアクリル基板22Lの側の光源ユニット30Lを点灯させて安定点灯を図り、この間に補正用センサ部であるアクリル基板22Rの側の光源ユニット30Rを消灯させたままでする。この処理は、図6に示すステップS100に相当する。光源ユニット30Lの安定点灯後は、図6のステップS110～ステップS150までの処理を行なう。つまり、基質測定用センサ部であるアクリル基板22Lについてのみ、光源ユニット30Lからの光(p偏光)の照射、アクリル基板22Lの基板正面23間の光の伝送並びに光反射面29での全反射およびCCD撮像素子27での反射光受光を行なう。これにより、基質測定用センサ部で、各入射角(θ_1 ～ θ_2)ごとの光量が測定され、その内の光のエネルギーが最低となる反射角 θ_{S1} が求められる(図7(A)参照)。

【0113】その後は、それまで点灯していた光源ユニット30Lを消灯すると共に、補正用センサ部であるアクリル基板22Rの側の光源ユニット30Rを点灯させて安定点灯を図る。つまり、安定点灯させる光源ユニットを変更する。そして、それ以後は、補正用センサ部であるアクリル基板22Rについてのみ、図6のステップS110～ステップS150までの処理を行ない、補正用センサ部で光のエネルギーが最低となる反射角 θ_{S2} が求められる(図7(B)参照)。次いで、図6のステップS160以後の処理を行なって基質濃度を算出する。

【0114】以上説明したようにこの第5実施例のバイオセンサ85によっても、測定基質に対する活性の有無に応じて光のエネルギーが最低となる反射角(θ_{S1} 、 θ_{S2})を算出でき、これを通して生物化学的の反応以外の要因(溶液の温度、誘電率等)に起因する測定誤差を排除して測定精度の向上を図ることができる。しかも、バイオセンサ85によれば、この測定精度の向上を单一のCCD撮像素子27を用いるだけで実現することができる。なお、バイオセンサ85によれば、上記した各センサの奏する効果(使い勝手の向上やコスト低下等)を得

50

(15)

27

ることができることは勿論である。

【0115】次に、第6実施例について説明する。この第6実施例では、上記の第5実施例のバイオセンサ85と、アクリル基板22R、22Lを用いる点や单一のCCD撮像素子27を用いる点等でその構成は同一であり、以下の点でその構成が相違する。

【0116】この第6実施例のバイオセンサ87は、図26に示すように、そのアクリル基板22R、22Lの入射側端面71R、71Lに、当該端面を覆うようにして設置され当該端面への光の遮蔽と透過を切り換える液晶シャッタ88R、88Lを備える。これら液晶シャッタ88R、88Lは、周知のTN方式（ツイストネマチック方式）の液晶シャッタであり、電子制御装置40からの電圧の印加によりそれぞれの液晶の配列を変え光の透過・遮蔽を行なう。よって、この液晶シャッタ88R、88Lにより、アクリル基板22R、22Lにはそれぞれの入射側端面71R、71Lから独立に光が入射する。そして、本実施例では、電子制御装置40により、液晶シャッタ88R、88Lの一方の液晶シャッタが透過状態にある場合には、他方の液晶シャッタは遮蔽状態となるよう、液晶シャッタ88R、88Lは遮蔽制御される。なお、液晶シャッタ88R、88Lを、それぞれの基板の出射側端面25R、25L側に設けてよいことは勿論である。

【0117】また、バイオセンサ87は、バイオセンサ85とは異なり单一の光源ユニット30しか備えず、この光源ユニットからの光を液晶シャッタ88R、88Lを経てアクリル基板22R、22Lに入射させる。なお、この単一の光源ユニット30は、上記したセンサと同様に、光反射面29にp偏光を集光して照射するよう、設置されている。

【0118】上記した第6実施例のバイオセンサ87を用いた濃度測定装置45では、図6に示した基質濃度測定ルーチンの個々の処理を以下のようにして実行し、基質濃度の測定を行なう。つまり、まず、基質測定用センサ部であるアクリル基板22Lの側の液晶シャッタ88Lを光の透過状態になるよう制御し、補正用センサ部であるアクリル基板22Rの側の液晶シャッタ88Rは光の遮蔽状態においたまとする。具体的には、液晶シャッタ88Rにのみ通電を行ない、液晶シャッタ88Lには通電を行わない。その後は、図6のステップS100～ステップS150までの処理を行なう。つまり、基質測定用センサ部であるアクリル基板22Lについてのみ、光源ユニット30からの光（p偏光）の照射、アクリル基板22Lの基板正面23間の光の伝送並びに光反射面29での全反射およびCCD撮像素子27での反射光発光を行なう。これにより、基質測定用センサ部で、各入射角（ $\theta_1 \sim \theta_2$ ）ごとの光量が測定され、その内の光のエネルギーが最低となる反射角 θ_{SI} が求められる（図7（A）参照）。

特開平9-33427

28

【0119】その後は、それまで透過状態とされていた液晶シャッタ88Lへの通電を開始して当該シャッタを遮蔽状態おくと共に、補正用センサ部であるアクリル基板22Rの側の液晶シャッタ88Rへの通電を停止してこれを透過状態おく。つまり、透過状態のシャッタを変更する。次いで、この状態で、補正用センサ部であるアクリル基板22Rについてのみ、図6のステップS100～ステップS150までの処理を行ない、光のエネルギーが最低となる反射角 θ_{SI} が求められる（図7

（B）参照）。その後は、図6のステップS160以降の処理を行なって基質濃度を算出する。

【0120】以上説明したようにこの第6実施例のバイオセンサ87によても、上記の第5実施例のバイオセンサ85と同一の効果を得ることができることは勿論である。

【0121】以上本発明のいくつかの実施例について説明したが、本発明はこの様な実施例になんら限定されるものではなく、本発明の要旨を逸脱しない範囲において種々なる態様で実施し得ることは勿論である。

【0122】例えば、上記した実施例では、光源ユニット30をその出射側にp偏光板32を有するものとしたが、これに限るわけではない。具体的説明すると、光源ユニット30をp偏光板32を有しないものとし、このp偏光板32をCCD撮像素子27R、27Lの光受光面に貼り付けた構成とすることもできる。また、バイオセンサ70における透光性薄板72自体をp偏光板32とすることもでき、このようにすれば部品点数の削減を通してコスト低下を図ることができる。

【0123】また、Au薄膜28の表面（露出膜面）に生体物質を固定したりガンド尼を設ける場合を例に採り上記各実施例を説明したが、Au薄膜28のこの表面に、光反射面29からのエバネッセント領域（約100nm）を越えないごく薄い膜厚（2～3nm）でカルボン酸アルコールや有機物の单分子膜或いは塗化シリコン等の無機物の薄膜を形成することもできる。このように单分子膜等を設けても、表面プラズモン共鳴現象が生じるので基質測定に影響はない。そして、このように单分子膜等を設ければ、Au薄膜28の表面に基質を付着させないので、前回の測定時の基質の残存による影響を受けることがなく、測定精度の向上を図ることができる。

【0124】また、アクリル基板22R、22Lに替えてガラス基板の他、光透過性を有する種々の樹脂基板を用いることもできる。更に、上記の各実施例では、活性のある生体物質を用いた基質測定用センサ部と失活した生体物質を用いた補正用センサ部とを併用したが、基質測定用センサ部のみを有するバイオセンサとすることもできる。

【0125】つまり、図27に示すように、1枚のアクリル基板22を有するバイオセンサ90とすることもできる。このバイオセンサ90も、Au薄膜28や光反射

(16)

特開平9-33427

29

面29、光源ユニット3りおよびCCD撮像素子27等を有する点で、前述した致種のバイオセンサとその主要な構成は同一である。しかし、図示するように、表裏の基板正面23を周知の蒸着、スパッタリング法等によりその全面に亘ってクロム薄膜が形成された1枚のアクリル基板22を採用した点において前述までのバイオセンサと構成が相違する。このバイオセンサ90におけるアクリル基板22であっても、図28に示すように、幾何学的な全反射条件で光を反射する全反射面として表裏の基板正面23を対向させ、周囲端面に設置した光源ユニット30から入射した光を、この表裏の基板正面23間に閉じ込めて伝送し、光反射面29で反射した光をCCD撮像素子27まで表裏の基板正面23間に閉じ込めて伝送する。

【0126】上記したいわゆる1チャンネル型のバイオセンサ90によれば、1枚のアクリル基板22でセンサを構成できるので、部品点数の更なる低減を通して、一層のコストダウンを図ることができる。また、板状のアクリル基板22端面に直接光源を取付けることができるため、位置合わせ(光学系の調整)の簡略化を図ることができる。なお、1チャンネル型のバイオセンサ90では、前述までの2枚のアクリル基板を用いた2チャンネル型に比べて温度によるドリフトの影響を受けやすいが、短時間の測定であれば測定精度に与える影響は少なく基質濃度の測定に支障はない。

【0127】また、2枚のアクリル基板を用いた2チャンネル型の上記センサ(バイオセンサ20、バイオセンサ50、バイオセンサ85等)を、一方のアクリル基板22と他方のアクリル基板22とで、そのAu薄膜28に形成するリガンド層に固定化した生体物質を異なるものとすることもできる。このような構成を採れば、リガンド層に接触する被測定溶液中の異なる基質についての濃度を同時に高精度で測定することができる。

【0128】また、ローパスフィルタ40りによるフィルタ処理の後に回帰分析を行なって入射角(θ_{S1}, θ_{S0})を演算したが、ローパスフィルタ40bによるフィルタ処理後の信号に基づいて入射角(θ_{S1}, θ_{S0})を演算するよう構成することもできる。この場合であっても、ノイズが除去された信号に基づいた入射角(θ_{S1}, θ_{S0})の演算により、基質濃度の測定精度を向上させることができる。

【0129】ここで、上記した実施例のバイオセンサの変形例について、図をもって説明する。図29に示すように、第5実施例のバイオセンサ85を、アクリル基板22R、22Lにおける出射側端面25R、25Lが凸レンズのレンズ歯面を有するものとされたバイオセンサ85Aとすることもできる。また、バイオセンサ85を、図30に示すように、この出射側端面25R、25Lが基板正面23に対して傾斜した傾斜面とされたバイオセンサ85Bとすることもできる。

16

30

【0130】これらの変形例のバイオセンサ85A、85Bでは、出射側端面25R、25Lでの光(反射光)の屈折により光の進行経路がCCD撮像素子27に向けて変更される。よって、これらの変形例によれば、CCD撮像素子27での受光光量の増加を追して測定感度を向上することができる。なお、このような変形を第6実施例のバイオセンサ87について行なうことは勿論である。

19

【0131】更に、第5実施例のバイオセンサ85を、図31、図32に示すように変形することもできる。図31に示す変形例のバイオセンサ85Cは、CCD撮像素子27の手前にシリンドレンズ91を備える。このバイオセンサ85Cでは、CCD撮像素子27における受光領域にシリンドレンズ91により光を集光させる。よって、バイオセンサ85Cによれば、CCD撮像素子27での受光光量の増加を追して測定感度を向上することができる。また、図32に示す変形例のバイオセンサ85Dは、アクリル基板22R、22LとCCD撮像素子27との間に透光性のブロック92を介在させて、アクリル基板とCCD撮像素子とを一体化させる。よって、このバイオセンサ85Dによれば、アクリル基板22R、22Lに対するCCD撮像素子27の位置決めが容易であると共に、その位置関係を組み付け後に維持でき使い勝手を向上させる。この場合、ブロック92をアクリル基板22R、22Lと同一のアクリル樹脂から形成すれば、不用意な光の屈折による外部への光の出射を起さないので好ましい。

20

【0132】また、バイオセンサ85Dを図33に示すように変形することもできる。このバイオセンサ85Eは、アクリル基板22R、22LとCCD撮像素子27との間に透光性のブロック93を介在させて備え、当該ブロックの外側対向面93a、93bをテープ面とする。しかも、外側対向面93a、93bには、その全面に亘ってクロム薄膜が蒸着形成されており、バイオセンサ85Eは、この外側対向面93a、93bをブロック内で反射面とする。よって、バイオセンサ85Eによれば、CCD撮像素子27の位置決めの簡略化に加え、外側対向面93a、93bでの反射により光の進行経路を変えてCCD撮像素子27での受光光量の増加を図り、これをもって測定感度を向上することができる。なお、図31～図33に示す変形を第6実施例のバイオセンサ87について行なうことは勿論である。

29

【0133】また、上記の各実施例において基板正面を全反射面とするに当たっては、クロム薄膜等の形成に限る必要はない。つまり、アクリル等で形成される光透過媒体が、その基板正面を屈折率の著しく異なる媒体(例えば、空気等)に接している場合には、クロム薄膜等が表面に形成されなくてても、基板正面にて十分に幾何学的に全反射を生じさせることが可能であるからである。上記した実施例において具体的に説明すれば、2枚

50

(17)

特開平9-33427

31

のアクリル基板を用いる2チャンネル型のバイオセンサ20、21、5り等の場合には、アクリル基板間に隙間を設けるか屈折率の著しく異なる部材を介在させることでクロム薄膜を形成する必要がなく、工数低減を通じたコスト低下を図ることができる。また、1チャンネル型のバイオセンサ9りの場合には、アクリル基板がその屈折率が略同一の媒体に接していない限り、クロム薄膜を形成する必要がなく、工数低減を通じたコスト低下を図ることができる。

【図面の簡単な説明】

16

【図1】第1実施例のバイオセンサ2りをその正面、平面および右側面から示す概略構成図。

【図2】バイオセンサ2りの要部の概略分解斜視図。

【図3】バイオセンサ2りに用いる光源ユニット3りの拡大断面図。

【図4】バイオセンサ2りにおける出射側端面25R、25Lでの光の伝送の様子を説明する模式図。

【図5】電子制御装置4りの概略構成を示すブロック図。

【図6】基質濃度測定ルーチンの処理を示すフローチャート。

【図7】基質濃度測定ルーチンにおける処理の際に、CCD撮像素子27R、27Lから得られる入射角とその光量との相関関係を示すグラフ。

【図8】基質濃度測定ルーチンのステップS15りにおける入射角(θ_{S1} 、 θ_{S0})の算出の様子を説明するための説明図。

【図9】同じく、入射角(θ_{S1} 、 θ_{S0})の算出の様子を説明するための説明図。

【図10】第1実施例の変形例におけるバイオセンサ21をその正面、平面および右側面から示す概略構成図。

39

【図11】第2実施例のバイオセンサ5りをその正面、平面および右側面から示す概略構成図。

【図12】第3実施例のバイオセンサ6りをその正面、平面および右側面から示す概略構成図。

【図13】バイオセンサ6りの要部の概略分解斜視図。

【図14】バイオセンサ6りにおける出射側傾斜端面61R、61L近傍での光の伝送の様子を説明する模式図。

【図15】バイオセンサ6りの第1の変形例におけるバイオセンサの要部の概略分解斜視図。

49

【図16】この変形例における出射側傾斜端面61R、61L近傍での光の伝送の様子を説明する模式図。

【図17】バイオセンサ6りの第2の変形例におけるバイオセンサ64をその正面、平面および右側面から示す概略構成図。

【図18】図17の18-18線断面図。

【図19】第4実施例のバイオセンサ7りの概略斜視図。

【図20】バイオセンサ7りにおける光反射面29での

32

光の反射の様子を示す模式図。

【図21】バイオセンサ7りの分解斜視図。

【図22】変形例のバイオセンサ20Aをその正面、平面および右側面から示す概略構成図。

【図23】変形例のバイオセンサ8りの概略斜視図。

【図24】第5実施例のバイオセンサ85の概略斜視図。

【図25】このバイオセンサ85の概略平面図。

【図26】第6実施例のバイオセンサ87の概略斜視図。

【図27】変形例のバイオセンサ9りをその正面、平面および右側面から示す概略構成図。

【図28】バイオセンサ9りにおける光の伝送の様子を説明する模式図。

【図29】第5実施例のバイオセンサ85の変形例であるバイオセンサ85Aの概略平面図。

【図30】他の変形例であるバイオセンサ85Bの概略平面図。

【図31】他の変形例であるバイオセンサ85Cの概略平面図。

【図32】他の変形例であるバイオセンサ85Dの概略平面図。

【図33】他の変形例であるバイオセンサ85Eの概略平面図。

【符号の説明】

20…バイオセンサ

20A…バイオセンサ

21…バイオセンサ

22…アクリル基板

22L…アクリル基板

22L1~22L4、22L1…アクリル基板

22R…アクリル基板

22R1~22R4、22R1…アクリル基板

23…基板正面

23A…光透過面

24…光源ユニット収納凹所

25R、25L…出射側端面

26R、26L…上端面

27…CCD撮像素子

27R、27L…CCD撮像素子

28…Au薄膜

29…光反射面

30…光源ユニット

30R、30L…光源ユニット

32…偏光板

34…光源

38…レンズ

40…電子制御装置

40a…論理演算回路

40b…ローバスフィルタ

(18)

特開平9-33427

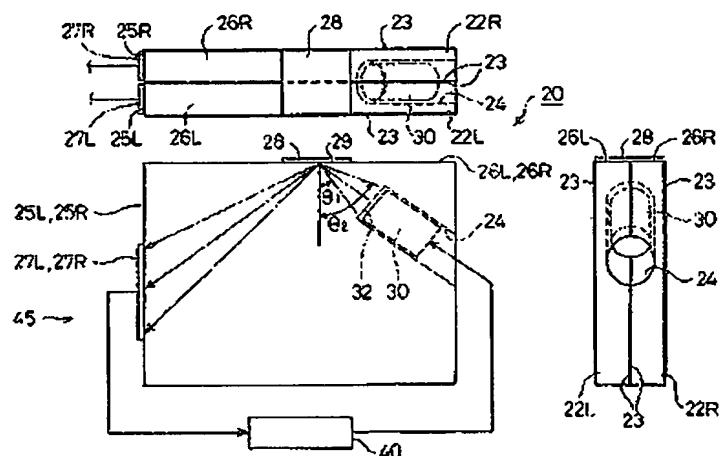
33

45…濃度測定装置
 50…バイオセンサ
 60, 70, 80, 85…バイオセンサ
 85A, 85B, 85C, 85D, 85E…バイオセンサ
 87, 90…バイオセンサ
 61R, 61L…出射側傾斜端面
 62…シリンドレンズ
 64…バイオセンサ

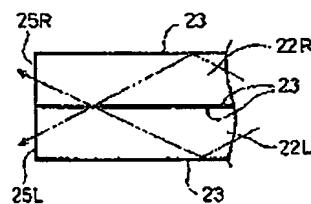
34

* 71R, 71L…入射側端面
 72…透光性薄板
 73…ルミラーシート
 75R, 75L…底面
 81…Au薄膜
 82…光源ユニット取納凹所切欠
 86…仕切板
 * 88R, 88L…液晶シャッタ

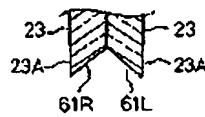
【図1】



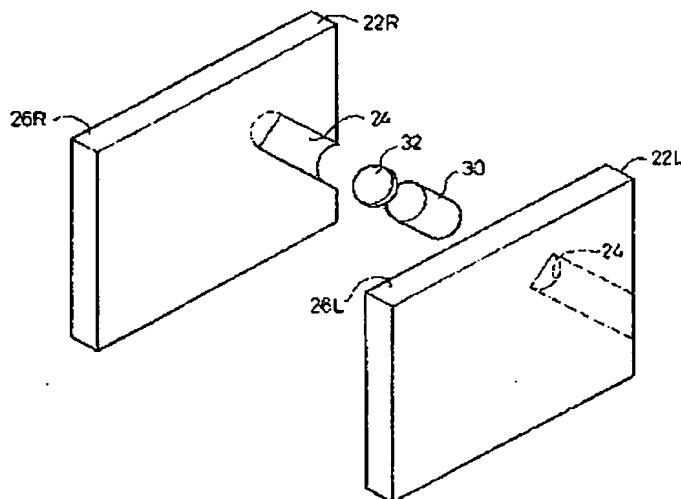
【図4】



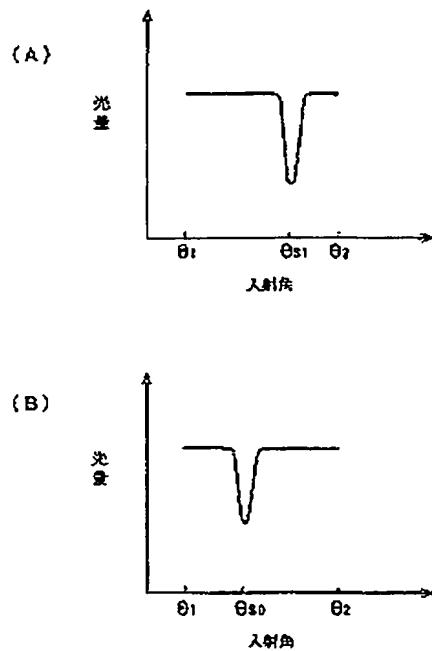
【図18】



【図2】



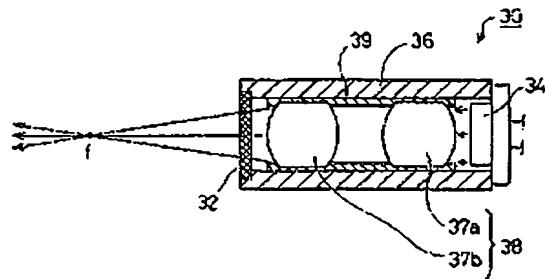
【図7】



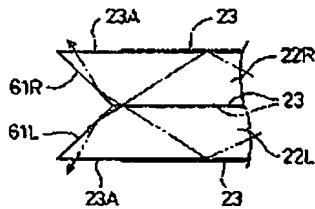
(19)

特開平9-33427

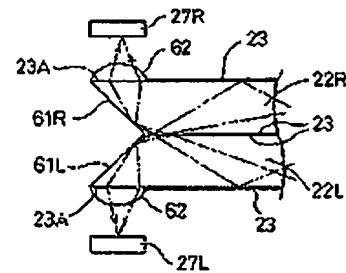
[図3]



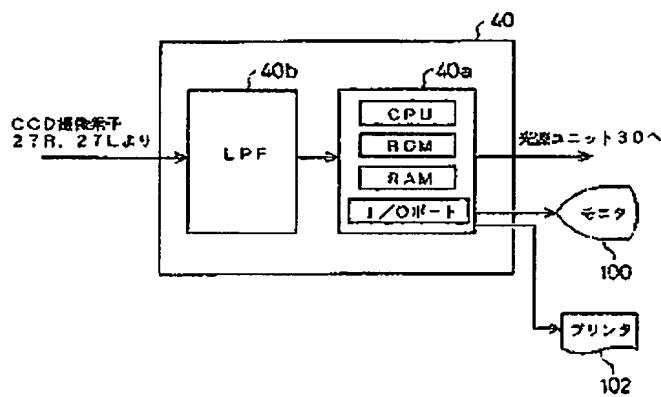
[図14]



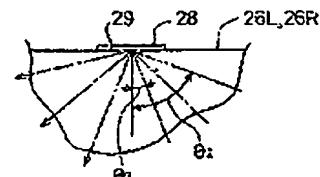
[図16]



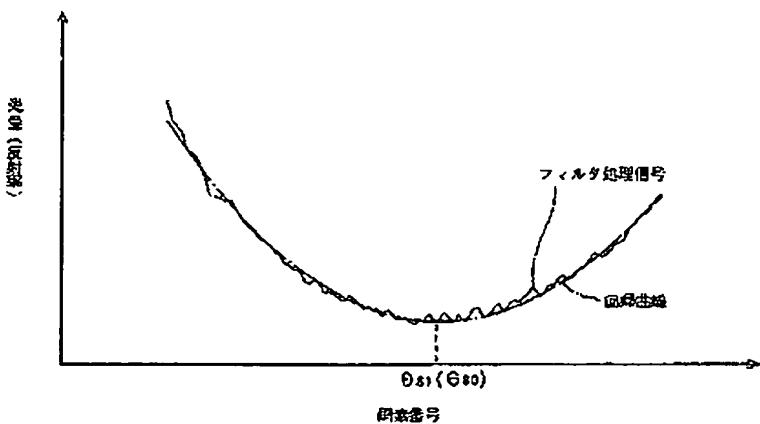
[図5]



[図20]



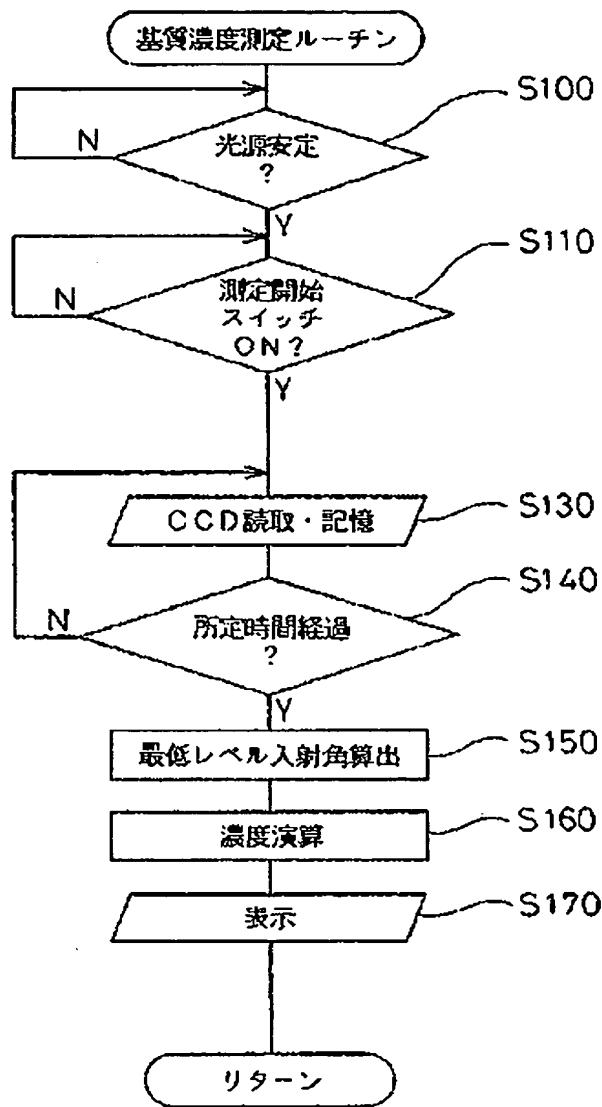
[図9]



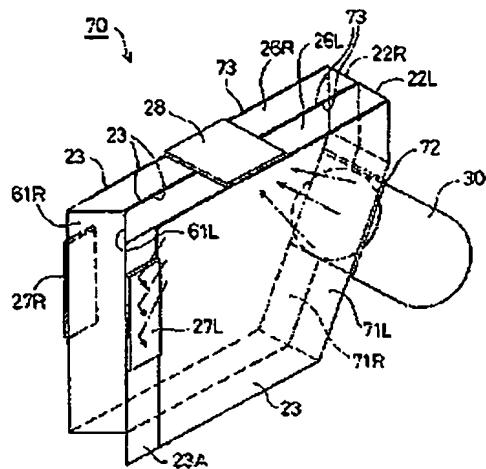
(20)

特開平9-33427

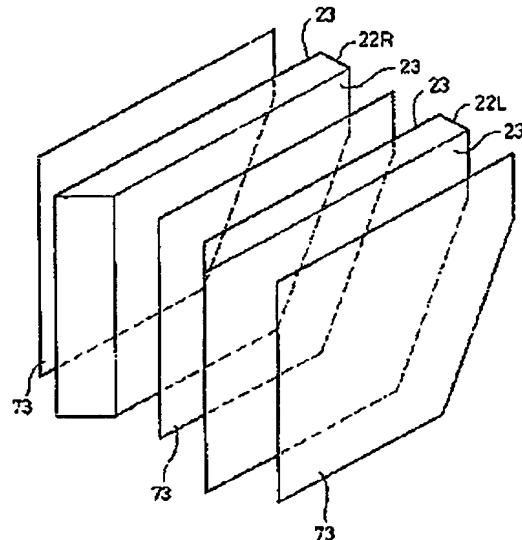
【図6】



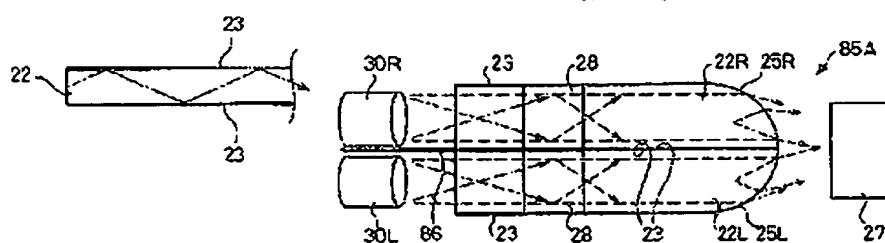
【図19】



【図21】



【図28】

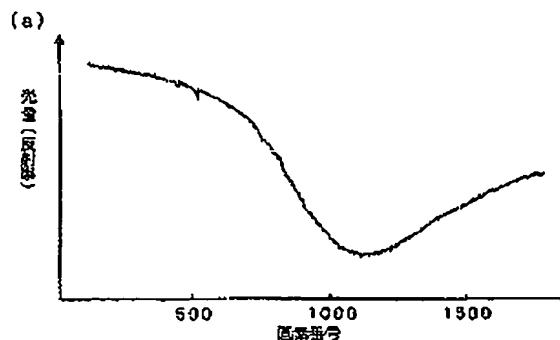


【図29】

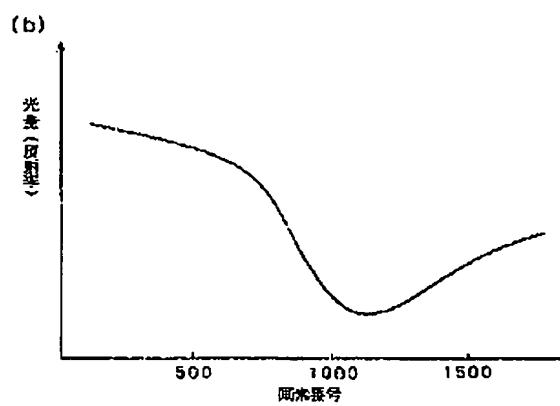
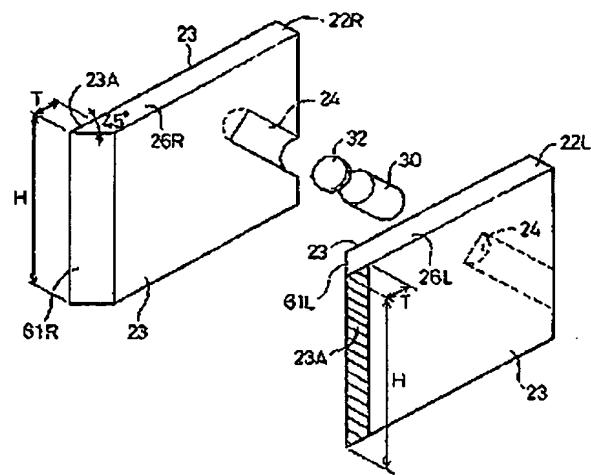
(21)

特開平9-33427

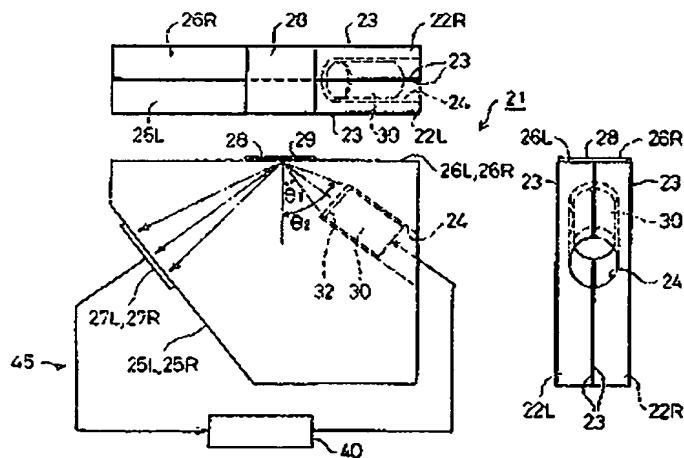
【図8】



【図13】



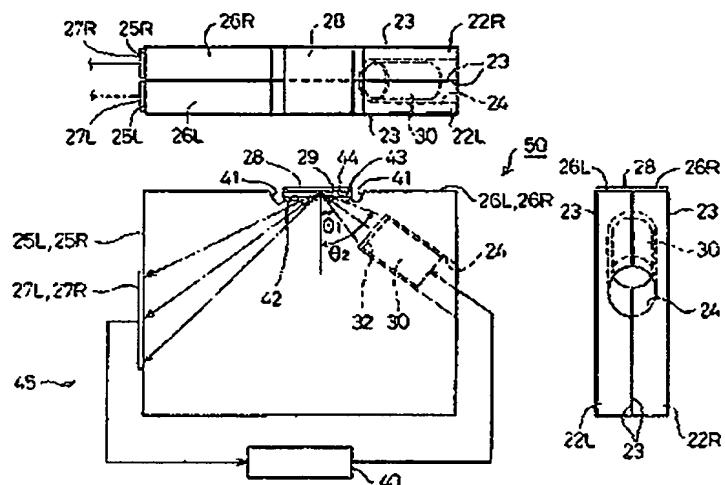
【図10】



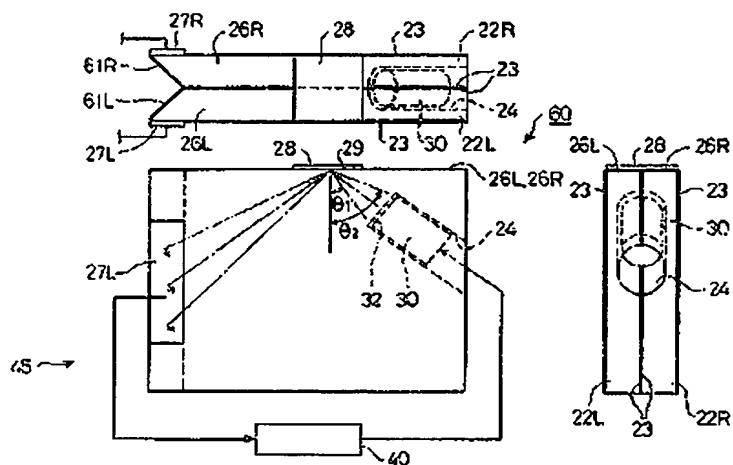
(22)

特開平9-33427

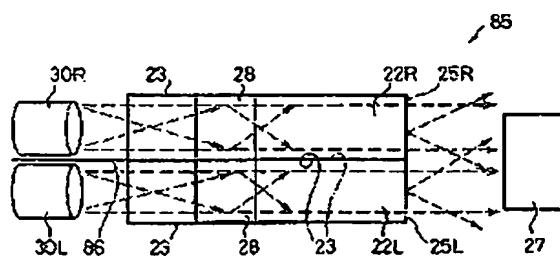
【図11】



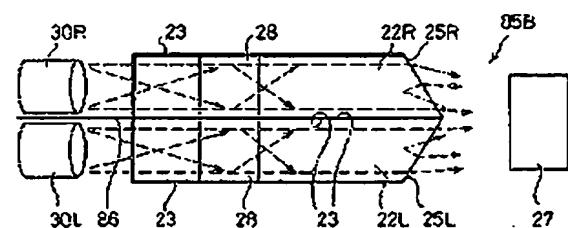
【図12】



【図25】



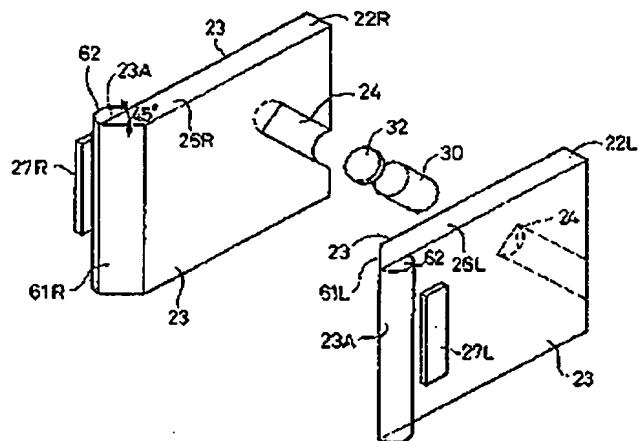
【図30】



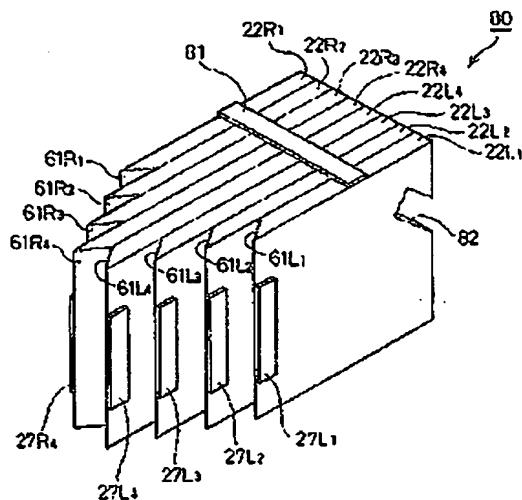
(23)

特開平9-33427

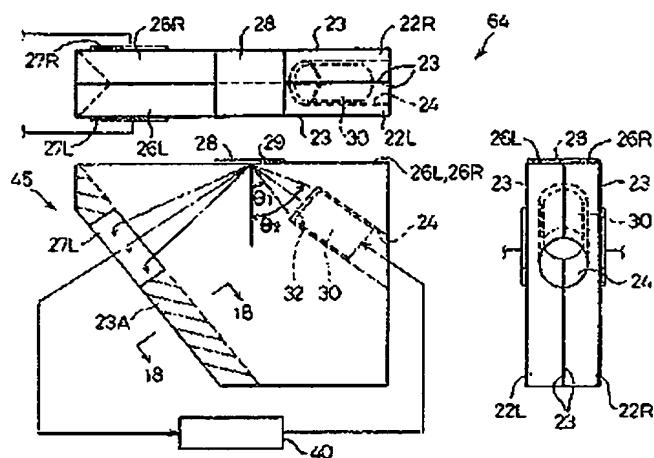
【図15】



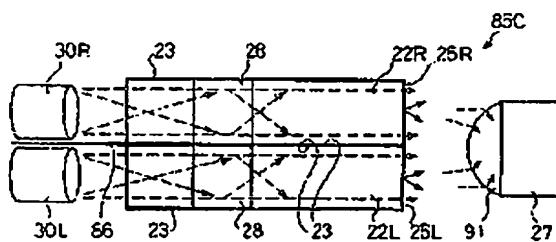
【図23】



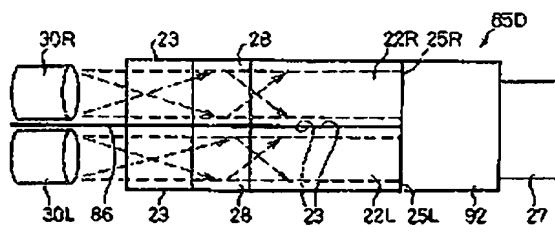
【図17】



【図31】



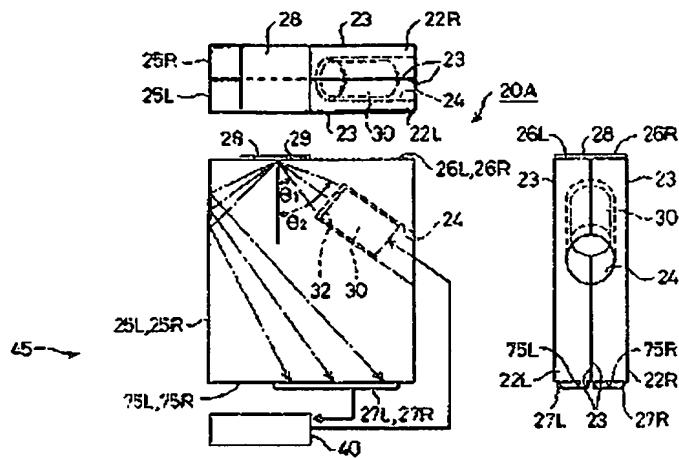
【図32】



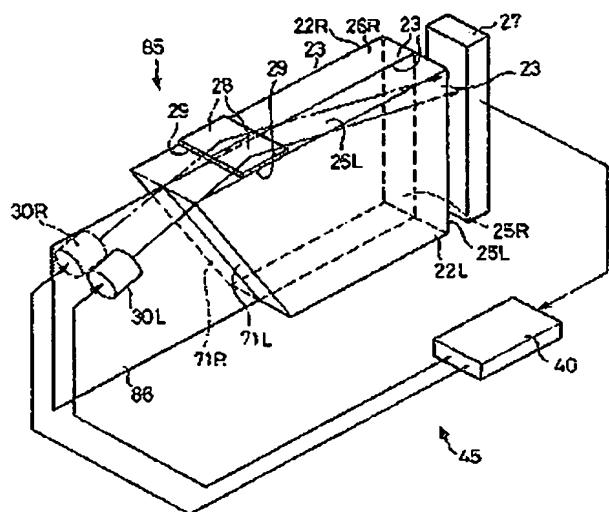
(24)

特開平9-33427

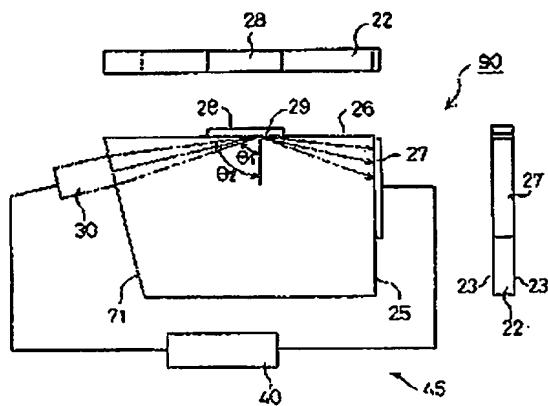
【図22】



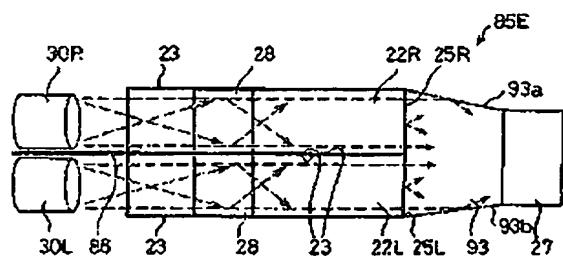
【図24】



【図27】



【図33】



(25)

特開平9-33427

[図26]

